

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

TRANSFORMATIONS DES ARSÉNOBENZÈNES

ET

LEUR ACTION SUR L'ORGANISME

(DEUXIÈME MÉMOIRE)

par J. DANYSZ.

RÉACTIONS DU LUARGOL DANS LE SANG.

Quand on propose un produit nouveau pour l'usage thérapeutique, il importe, avant tout, de bien connaître son action sur l'organisme normal, les transformations qu'il subit lui-même et qu'il fait subir aux organes et aux tissus, de se rendre compte enfin sous quelle forme il doit être assimilé ou éliminé.

Ehrlich n'a publié rien de précis sur l'action et les transformations du 606 depuis qu'il a proposé ce produit pour le traitement de la syphilis.

Dans le mémoire précédent (1), ainsi que dans les notes présentées à l'Académie des Sciences (2), nous avons établi que les arsénobenzènes subissent dans l'organisme une série de transformations que l'on peut comparer à une digestion.

Injecté en solution alcaline, le luargol est d'abord précipité à l'état de base sous l'action des acides et des sels contenus

(1) Ces *Annales*, t. XXXI, p. 114, mars 1917.

(2) *Comptes rendus*, t. 163, p. 246, 533 et 985, 1916; t. 164, p. 746, 1917.

dans le sang et ensuite le précipité est redissous, probablement par une réaction analogue à celle que subit l'arsénobenzène quand on le traite par le formaldéhyde sulfoxyrate de sodium pour obtenir le novoarsénobenzol, et par la fixation d'une base sur les oxydrides. Ces deux réactions successives ont pour résultat de faire passer le produit de l'état colloïdal à l'état d'un sel.

Nous avons établi aussi que les arsénobenzènes provoquent dans l'organisme un ensemble de réactions identiques à celles produites par les antigènes biologiques.

Ainsi Ciuta et Riegler ont constaté pour l'arsénophénylglycine une hypersensibilisation des chevaux identique à celle que produisent les albumines étrangères. « Sur 5 chevaux injectés deux fois à 12 jours d'intervalle, 2 sont morts en cinq minutes, à la deuxième injection, d'un choc anaphylactique. » De même que pour les albumines étrangères, on peut vacciner les animaux sensibilisés contre ces crises anaphylactiques par des injections subintrantes.

Alt a constaté chez les animaux traités par le même produit une cuti-réaction analogue à celle que l'on obtient par la tuberculine chez les tuberculeux, et Dalimier a pu confirmer l'apparition de ces réactions pour le luargol.

Enfin, par les expériences qui suivent, nous avons pu provoquer la formation d'un *antiluargol*, c'est-à-dire d'un anticorps qui précipite le luargol de sa solution *in vitro*.

EXPÉRIENCE I. — 4 lapins (n^{os} 1, 2, 3 et 4) sont injectés chacun avec 0 gr. 20 centigrammes de disodoluargol dans les veines. On saigne les lapins respectivement 8 jours, 15 jours, 20 jours, 2 mois après cette injection, en même temps qu'un lapin neuf et on prépare du sérum avec leur sang. On mélange 10 cent. cubes de chacun de ces sérums avec 0 gr. 30 centigrammes de disodoluargol dissous dans 5 cent. cubes d'eau distillée. Le mélange n^o 3 se trouble immédiatement, le n^o 2 un peu plus tard, les n^{os} 1 et 4 encore plus tard. Le mélange avec le sérum du lapin neuf (n^o 5) reste limpide.

Ces mélanges sont enfermés dans des ampoules scellées à vide. Après quelques jours de repos, on trouve un dépôt assez volumineux dans l'ampoule n^o 3, moins volumineux dans les

n^{os} 1, 2 et 4, quelques traces seulement dans le mélange fait avec le sérum du lapin neuf.

Dans l'ampoule n^o 3, où le dépôt est le plus volumineux, le précipité ne forme qu'une très faible partie du luargol mélangé avec le sérum.

Pour analyser cette réaction de plus près, on mélange de petites quantités de luargol avec des quantités relativement plus grandes de sérum :

EXPÉRIENCE II — On mélange 10 gouttes de chacun des sérums avec 1/16, 1/8, 1/4, 1/2, 1 et 2 milligrammes de luargol en solution à 1 p. 100 dans l'eau distillée.

C'est le mélange du sérum n^o 3, qui donne le plus rapidement le dépôt le plus abondant. A en juger par la couleur du liquide surnageant, la quantité de luargol précipité peut être évaluée à 1/3 de la quantité ajoutée, et c'est la plus grande proportion du précipité que nous ayons obtenue dans cette expérience. En effet, en augmentant les dilutions de luargol à partir du mélange 3, on voit diminuer la proportion du produit précipité et on arrive toujours, dans un sens et dans l'autre, à obtenir des mélanges parfaitement limpides. Ainsi, même dans les conditions les plus favorables, la majeure partie du luargol reste toujours en solution. Le même sérum n^o 3 chauffé à 65° ne donne plus de précipité dans les mêmes conditions.

Les sérums n^{os} 1, 2 et 4 ont donné des résultats analogues, mais les quantités du luargol précipité étaient moins grandes.

Il résulte donc tout d'abord de cette expérience qu'une injection préparante de luargol provoque dans l'organisme la formation d'un anticorps précipitant dont la quantité augmente d'abord progressivement pour diminuer ensuite. La deuxième conclusion que nous devons en tirer, c'est que la réaction entre le luargol et le sérum précipitant n'est pas simple.

Quelles que soient les proportions de sérum et de luargol dans les mélanges, on n'obtient jamais la coagulation totale de ce dernier. On constate, en outre, que, dans certains mélanges, le précipité formé se redissout quelques minutes ou quelques heures après.

Pour expliquer les causes de l'allure particulière de ces réactions, il faut tenir compte de ces faits que, dans un sérum, il y a à la fois des fonctions acides et des fonctions alcalines en équilibre peu stable qui peuvent agir plus ou moins rapidement à tour de rôle sur le disodoluargol; que le luargol est soluble à l'état mono et disodique et aussi à l'état de composé mono et biacide (avec les acides chlorhydrique, phosphorique, citrique) et qu'en présence des sels contenus dans le sang, les composés « mono » précipitent plus facilement que les composés biacides ou bialcalins.

La fonction acide agissant d'abord, parce qu'il y a dans le sérum un peu d'acide carbonique libre, une partie du luargol précipite à l'état de base; mais aussitôt après, c'est la fonction alcaline qui entre en jeu pour empêcher la coagulation de ce qui reste encore en solution et même pour redissoudre une partie du précipité déjà formé.

Dans le cas d'une hyperacidité du sérum, le précipité ne se formera pas, parce que certains composés acides du luargol sont également solubles.

Le résultat final de ces réactions dépendra donc toujours d'un état d'équilibre entre les fonctions acides et alcalines d'un sérum et il est important de noter que cet état d'équilibre peut être différent dans le sérum de chaque animal normal ou préparé par une ou plusieurs injections préalables.

La formation d'un précipité plus abondant dans les sérums d'animaux préparés indiquerait une prédominance temporaire de la fonction acide.

Le chauffage à 60-65° a pour effet de stabiliser, de fixer les fonctions acides et alcalines du sérum et de le rendre neutre pour le luargol. En ajoutant de l'acide à un tel sérum, on peut réactiver son action précipitante; en ajoutant de la soude, on réactive son action dissolvante et, en traitant de cette façon un sérum normalement neutre, chauffé et non chauffé, on constate qu'il faut davantage d'acide pour obtenir un précipité dans un sérum chauffé et plus d'alcali pour le redissoudre, que dans un sérum non chauffé.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher les résultats des expériences sur les réactions des arsénobenzènes que nous venons

de résumer avec ceux des expériences d'Ehrlich (1) sur les mesures de la valeur antitoxique des sérums antidiphthériques (valeurs L_0 et $L +$) ainsi que des résultats de nos expériences sur la constitution des toxines (2) et sur les propriétés des mélanges des toxines avec leurs antitoxines (3) (ricine-antiricine, toxine-antitoxine diphthérique) et encore d'Arrhénius et Madsen sur le même sujet.

Il résulte, en effet, de ces expériences que l'antitoxine peut fixer une quantité de toxine supérieure à celle qu'elle peut neutraliser (fixation en surcharge) et qu'un mélange de toxine et d'antitoxine n'est jamais neutre. Un mélange inactif pour le cobaye est un peu toxique pour le lapin et encore plus toxique pour les petits oiseaux. De même, un mélange pathogène, mais non mortel, pour le cobaye est en même temps antitoxique pour le même animal.

Ces faits, qu'on ne pouvait qu'enregistrer au moment de leur publication, s'expliquent assez bien aujourd'hui à la lumière du mécanisme des réactions des arsénobenzènes pour lesquels, quand on mélange les deux « anti », la neutralisation n'est jamais complète, une bonne partie des deux produits restant toujours libre.

Tant que la constitution chimique des sérums et de ses anticorps nous sera inconnue, il ne sera guère possible de se faire une idée plus précise du mécanisme chimique de ces réactions; mais il est à prévoir que ce sont précisément des recherches de ce genre, dans lesquelles la composition d'un des éléments de réaction est exactement connue, qui nous donneront la clef du problème.

Pour le moment, il nous semble important de faire ressortir l'identité complète des réactions entre les sérums et les arsénobenzènes d'une part et d'autre part, entre les sérums et les antigènes biologiques (albumines, microbes et leurs sécrétions).

Il est plus que probable, en effet, que, dans les deux cas, la nature et le mécanisme des réactions sont les mêmes. C'est l'action des fonctions acides et alcalines des anticorps, favo-

(1) *Klin. Jahr.*, 1891.

(2) *Ces Annales*, t. XIII, p. 581, 1899.

(3) *Ibid.*, t. XVI, p. 331, 1902.

risée par certains sels et certaines substances telles que les lipoides, la lécithine, la cholestérine, qui provoquent la coagulation et la dissolution des antigènes.

L'action des fonctions acide et alcaline doit être constante et toujours la même (complément), comme dans la digestion stomacale et intestinale, tandis que la spécificité des anticorps serait déterminée par les différences dans la composition des substances favorisantes. Les résultats obtenus par Mac Donagh, par Bruck, dans leurs recherches sur la réaction séro-chimique dans la syphilis, ainsi que les recherches de Morgenroth sur la réactivation d'un mélange neutre de toxine et d'antitoxine diphtérique par l'acide chlorhydrique, nous confirment dans cette idée.

Dans tous les cas, quelles que soient l'origine et la nature de l'antigène, que ce soit une substance obtenue par synthèse, une albumine, un microbe pathogène ou sa sécrétion, pourvu qu'elle soit colloïdale ou qu'elle le devienne dans l'organisme, les transformations qu'elle subit dans l'organisme, ou du moins ce que nous en savons actuellement, nous obligent à admettre qu'il s'agit là d'un phénomène de nutrition.

L'organisme d'un animal ne peut se nourrir que de colloïdes et ne peut les assimiler qu'à la condition de les transformer en substances de son espèce. Cette transformation est opérée par la digestion, qui se fait normalement sans troubles dans l'appareil digestif (*milieu extérieur*) mais qui provoquera des troubles plus ou moins graves dans le *milieu intérieur* chaque fois que la quantité de la substance à digérer dépassera la capacité digestive de ce milieu à un moment donné et que le colloïde sera un antigène. Cette capacité digestive est non seulement fonction de la quantité de produit à digérer, mais aussi, et même surtout, fonction du *temps*. C'est surtout par la rapidité avec laquelle elle s'effectue, qu'une réaction peut troubler plus ou moins le fonctionnement normal des appareils, organes et tissus et devenir plus ou moins dangereuse.

En résumé, le luargol doit être considéré comme un antigène peu toxique d'une manière générale, et atoxique à doses thérapeutiques pour des sujets à constitution normale. *Ce produit doit donc être manié comme un antigène.*

En commençant le traitement par des doses vaccinales,

ainsi que cela vient d'être indiqué par le D^r R. Dalimier (1), on peut vaincre toutes les intolérances.

ACTION SUR L'ORGANISME

Mais en outre de la coagulation dans le sang, qui peut déterminer, dans certaines conditions spéciales, des chocs anaphylactiques par la formation des embolies dans les capillaires, les arsénobenzènes peuvent encore être fixés dans les cellules de certains organes et de certains tissus.

Nous ne savons pas encore quelles sont les substances avec lesquelles les arsénobenzènes se combinent à l'intérieur des cellules. Des recherches prochaines nous l'apprendront probablement, mais nous pouvons affirmer dès à présent avec certitude qu'une certaine proportion de l'arsénobenzène, et plus particulièrement du luargol injecté, est fixé par les cellules et que le mécanisme de cette réaction ne peut pas être autre que celui que nous connaissons pour le sang.

Les dosages d'arsenic faits dans mon laboratoire par M^{lle} Michel (par la méthode de Bougault) ont donné, en effet, les résultats suivants :

EXPÉRIENCE IV. — On fait couler tout le sang d'un lapin saigné à blanc sur 10 centigrammes de luargol en solution dans 10 cent. cubes d'eau distillée, on agite fortement pour empêcher la coagulation et on laisse en repos pendant 24 heures.

On centrifuge le liquide et on obtient 38 cent. cubes de liquide brunâtre et 30 cent. cubes de dépôt. A l'analyse on trouve :

dans le liquide	4,62 mgr. d'arsenic,
dans le dépôt	15,37 mgr. —

c'est-à-dire la totalité des 20 milligrammes d'arsenic contenus dans 10 centigrammes de luargol, dont un quart environ est resté en solution dans le sérum et dont les trois autres quarts ont été précipités et fixés sur les éléments figurés du sang. Il s'est formé une très petite quantité de fibrine coagulée

(1) R. DALIMIER, *Comptes rendus*, t. 164, p. 836, 21 mai 1917.

et on a trouvé un peu d'un précipité glaireux de luargol dans le dépôt en dehors des cellules.

EXPÉRIENCE V. — On injecte à un lapin 10 centigrammes de luargol dans 10 cent. cubes d'eau distillée dans la veine de l'oreille et on le saigne 24 heures après. On recueille en même temps l'urine émise pendant ces 24 heures et celle contenue dans la vessie, ainsi que les matières fécales et le contenu intestinal aussitôt après la saignée.

On centrifuge le sang et on trouve :

Dans 55 cent. cubes de coagulum, environ.	1 mgr. d'arsenic	{	3,5 mgr.
— 37 cent. cubes de sérum	2,5 mgr. —		
Dans 275 cent. cubes d'urine	2,5 mgr. d'arsenic	{	5,5 mgr.
— 90 grammes de matières fécales . . .	3,2 mgr. —		

Ce qui veut dire qu'un peu plus de $1/4$ du luargol injecté a été éliminé en 24 heures par les reins et par l'intestin, environ $1/8$ est resté dans le sérum à l'état de luargol non transformé, et $1/16$ a été absorbé et fixé dans les éléments du sang en circulation jusqu'au moment de la saignée. En évaluant à 10 p. 100 la quantité de sang qui est restée dans les vaisseaux, on peut donc affirmer qu'après 24 heures la moitié à peu près des 10 centigrammes de luargol injecté est restée fixée dans les organes ou les tissus.

En comparant les dosages de l'expérience V avec ceux de l'expérience IV, c'est-à-dire en tenant compte de la proportion très forte ($3/4$) de luargol précipité et fixé par les éléments figurés du sang dans un mélange *in vitro*, et de la proportion très faible ($1/16$) que l'on trouve dans le coagulum 24 heures après l'injection, chez le lapin injecté, on doit admettre que la majeure partie du luargol resté dans l'organisme a été fixée par les éléments du sang, probablement surtout par les leucocytes, et transporté dans le foie, la rate et les organes hémopoïétiques.

En dosant l'arsenic éliminé jour par jour à la suite d'une seule injection, M^{le} Michel a trouvé, dans certains cas, des traces d'arsenic encore 24 jours après l'injection d'une dose de 10 centigrammes à un lapin de 2 kilogr. 500. Dans ces cas, l'élimination n'est pas régulière, elle se fait par des décharges

successives (Emery, Jeanselme) à des intervalles de 3, 4 ou même 8 jours. La quantité proportionnellement la plus considérable est éliminée dans les 24 premières heures et 3 à 4 jours après l'injection.

En évaluant la quantité totale de l'arsenic éliminé, on trouve qu'à quelques dixièmes de milligramme près, l'organisme ne retient rien du composé arsenical injecté sous forme de luargol.

Il résulte de l'ensemble d'un grand nombre de ces dosages que la *durée de l'élimination* ainsi que les proportions de l'arsenic éliminé par les reins et par l'intestin varient beaucoup d'un sujet à un autre à la suite d'une seule injection et, dans le cours d'un traitement, à la suite d'une série d'injections successives.

En résumant les résultats de tous ces dosages, on peut en tirer les conclusions suivantes :

1° *Dans les cas normaux.*

- a) L'élimination de l'arsenic du luargol est totale.
- b) Après une seule injection, la durée de l'élimination peut être de 7 à 24 jours; elle est généralement, mais pas toujours, plus abondante par l'intestin que par les reins.
- c) Quand on fait précéder l'injection proprement dite par une injection vaccinnante ($1/20$ à $1/50$ de la dose totale), la durée de l'élimination est plus courte.
- d) Quand on fait des injections en séries, la quantité d'arsenic fixée par les tissus devient de plus en plus petite pour chacune des injections successives.

2° *Dans les cas anormaux.*

On peut admettre que les tissus ou organes qui sont le siège d'une congestion fixeront et retiendront une quantité plus grande de luargol que les tissus sains. C'est de cette façon qu'on peut expliquer la destruction rapide des tréponèmes dans les chancres et les plaques muqueuses, les « réactions de Herxheimer » ainsi que les troubles rénaux, intestinaux, hépatiques ou nerveux produits par l'injection d'un arsénobenzène dans les cas de lésions préexistantes, d'origine syphilitique ou autre de ces organes.

LE LUARGOL

(OU 102 DE DANYSZ)

EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE

par R. DALIMIER.

INTRODUCTION

Le luargol (ou 102 de Danysz) présente cette particularité de contenir du bromure d'argent et de l'antimoine combinés à l'arsenobenzol (606). Les proportions réciproques de ces composants sont les suivantes :

Disodo-luargol.

Arsenic	18,08 p. 100
Brome	10,20 —
Argent	13,65 —
Antimoine.	1,95 —

On sait d'autre part que le taux de l'arsenic est de 33 p. 100 dans le salvarsan et de 20 p. 100 dans le néo-salvarsan. Des trois, le 102 est donc le moins chargé en arsenic. La quantité d'arsenic dans un composé de ce genre joue évidemment un rôle important, mais ce rôle n'est pas principal. On peut en donner comme exemple ce fait que la notoire infériorité d'activité thérapeutique du 914 paraît tenir bien plus au blocage de sa fonction amine par le groupe solubilisant « mono-méthylène sulfoxylate de soude » qu'à sa proportion amoindrie d'arsenic.

De même, on constate que les préparations cristalloïdes d'argent n'exercent pas d'action appréciable sur les trypanosomes *in vivo*, tandis que l'addition de bromure d'argent à l'arsenic (produit 88) augmente notablement l'action du 606 sur ces parasites.

On peut en conclure que l'action thérapeutique ne résulte

pas tant de la proportion de chaque composant que de la nature physico-chimique du composé. C'est ainsi que Mac Donagh (1), se basant uniquement sur la production des réactions strictement chimiques d'oxydation et de réduction dans l'organisme, emploie contre la syphilis deux composés qui sont un ferro et un sulfo-benzène, ne contenant aucun principe antiseptique proprement dit et qui, néanmoins, ont une influence sur les tréponèmes. S'il faut, de ces produits, une dose dix fois plus forte (1 gramme d'intramine par injection) qu'avec le 102, pour l'obtention de résultats équivalents, c'est que les éléments choisis par Mac Donagh n'ont aucune affinité spécifique pour les parasites.

Il ressort, en somme, de tous ces faits que l'activité thérapeutique d'un composé est fonction de deux facteurs : l'affinité de ses éléments et la nature de leur groupement, les proportions réciproques ayant une importance plus secondaire.

Pour ce qui est de la nature du groupement, on sait maintenant que le 606 et le 102 ont ce caractère commun de devoir être considérés comme des colloïdes, tandis que le 914 a tous les attributs d'un cristalloïde, ce qui explique que l'action de celui-ci sur l'organisme et sur les parasites soit tout autre que celle des deux premiers. Le 914 ne demande aucune transformation dans le milieu intérieur pour être assimilé, tandis que le 606 et le 102 subissent dans le sang et dans les tissus une série de modifications dont le mode ne paraît pas étranger à leur activité thérapeutique.

Quant aux affinités chimiques des composants, il y a avantage à les multiplier, soit pour permettre au médicament d'exercer son action sur plusieurs espèces différentes de parasites, soit pour concentrer sur une même espèce la coalition de ses principes réunis, surtout importante dans les cas où une chimio-résistance a pu se produire. La supériorité du 102 sur le 606 doit résulter de la multiplicité de ses affinités et aussi de la spécificité des affinités du bromure d'argent et de l'antimoine pour certains parasites. Cette différence en faveur du 102 a été constatée expérimentalement sur le *Trypanosoma*

(1) MAC DONAGH, *The Lancet*, 13 et 20 mai 1916.

gambiense dans la spirillose des poules, dans la fièvre récurrente et dans la syphilis.

Une autre vérification peut être faite par la détermination de l'écart qui sépare dans les composés arsenicaux la dose tolérée de la dose curative. Dans le traitement des trypanosomiasés le rapport de ces deux doses s'est montré le suivant :

Atoxyl.	3 : 4
Arsénophénylglycine	1 : 3
(606, Arsenobenzol	1 : 10
Luargol.	1 : 80 à 1 : 400

Le 102 a donc révélé une activité parasiticide 75 fois plus grande que celle de l'atoxyl, 30 fois plus grande que celle de l'arsénobenzol (606) (1).

La physionomie du médicament introduit par M. Danysz dans la thérapeutique étant ainsi précisée, nous pouvons maintenant aborder l'étude des propriétés curatrices du luargol chez l'homme en essayant de distinguer les bénéfices que l'addition de bromure d'argent et d'antimoine a pu apporter au salvarsan dont les effets sont bien connus actuellement.

I

ACTION DU LUARGOL DANS LES SPIRILLOSES

A. — ACTION SUR LES PARASITES

Dans la syphilis, l'action du luargol sur les parasites est la même que celle que l'on connaît au 606 et au 914 : en 24 heures

(1) Toutes les considérations qui précèdent résultent de la série de travaux que M. Danysz a consacrés à ces questions et qui ont paru dans ces mêmes *Annales* (voir, pour la bibliographie, l'article ci-dessus). Nous devons, d'autre part, ajouter que, parallèlement à M. Danysz qui l'ignorait, Ehrlich, convaincu, lui aussi, de la nécessité d'apporter à son produit initial des améliorations, s'était engagé dans la même voie des combinaisons plurimétalliques de l'arsénobenzol (Ehrlich et Karrer, *Berichte*, octobre 1915). Il avait même fait expérimenter par M^{lle} Leupold sur les trypanosomiasés un composé cuprique très actif, mais qui s'est malheureusement montré plein de dangers chez l'homme, entre les mains de Van den Branden, dans la maladie du sommeil, et de Milian, dans la syphilis (*Paris médical*, 6 mai 1916).

[Renaut, Fournier et Guénot (1)] ou, au plus tard, en 4 ou 5 jours [Hudelo et Montlaur (2)] les tréponèmes disparaissent de la surface des lésions cutanées ou muqueuses. Il n'y a de particulier que la différence des doses qui concourent à remplir ce but : 0,05 à 0,10 centigrammes pour le luargol; 0,25 centigrammes pour le salvarsan; 0,40 à 0,45 pour le néo-salvarsan.

Dans la fièvre récurrente, Yakimoff (documents inédits) a constaté le même fait; il suffit de 0,15 centigrammes de luargol pour provoquer la disparition des spirilles d'Obermeier, alors que pour le même résultat 0,30 de salvarsan et 0,45 de néo-salvarsan sont nécessaires.

Le tableau suivant indique, avec les différentes doses dont nous venons de parler, la quantité d'*arsenic* qu'elles contiennent.

Doses comparées de stérilisation des lésions
(*Poids total et poids d'arsenic*).

	TRÉPONÈMES	SPIRILLES D'OBERMEIER
	—	—
Salvarsan	0,25 cent.	0,30 cent.
Arsenic (33 p. 100)	0,08 —	0,10 —
Néo-salvarsan	0,40 —	0,45 —
Arsenic (33 p. 100)	0,08 —	0,09 —
Luargol	0,10 —	0,15 —
Arsenic (18 p. 100)	0,018 —	0,027 —

Les doses de luargol qui amènent la stérilisation des lésions représentent donc le 1/4 ou au plus le 1/3 des doses de 606 et de 914 qui remplissent le même office. Il paraît difficile, dans ces conditions, d'admettre que l'arsenic du luargol intervienne seul dans l'action parasiticide si marquée de ce médicament et on ne peut faire autrement que d'attribuer une grande importance à la présence de l'argent, de l'antimoine et du brome dont le pouvoir parasitotrope est d'ailleurs bien connu. Tous ces faits confirment donc les observations faites chez les animaux.

(1) RENAUT, FOURNIER et GUÉNOT, 550 cas de syphilis traités par un composé organique d'arsenic, de bromure d'argent et d'antimoine. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 29 novembre 1915.

(2) HUDELO et MONTLAUR, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 21 juillet 1916; HUDELO, *Paris médical*, 5 mai 1917.

B. — ACTION SUR LES MANIFESTATIONS DE LA SYPHILIS

MANIFESTATIONS BANALES

1. PÉRIODE PRIMAIRE.

Les constatations cliniques faites à cette période corroborent l'action parasiticide que nous venons de noter. Le chancre induré normal se cicatrise sous l'influence du 102 en 10 ou 12 jours (Renaut, Fournier et Guénot, Milian, etc...); nous l'avons même vu quelquefois disparaître en moins de temps encore, en 8 jours. Cette influence du luargol sur l'accident primaire de la syphilis est tout à fait équivalente à celle de l'arsenobenzol, avec une rapidité d'action peut-être un peu plus grande encore, et une dose de médicament bien moindre, à coup sûr, puisqu'à ce moment-là, le malade n'a reçu que deux ou trois injections, soit 0,15 à 0,30 de luargol.

Il nous a paru, dans plusieurs cas, que l'adénopathie correspondante régressait plus vite et plus complètement chez les malades soignés avec le 102 que chez ceux qui recevaient d'autres traitements. Hudelo et Montlaur, Emery et Morin (1) ont fait la même constatation, qui est intéressante en ce sens que l'étape ganglionnaire de la migration des tréponèmes représente la dernière barrière opposée par l'organisme à la généralisation des parasites et que tout coup porté dans ce foyer de lutte naturelle doit nécessairement influencer l'évolution ultérieure de la maladie.

Nous avons traité par le luargol, avec Lévy-Frankel (2), un certain nombre de chancres compliqués; nos résultats ont été les suivants : trois chancres phagédéniques énormes, dont l'un atteignait les dimensions d'une paume de main, ont guéri en 15 jours avec une dose totale de 1 gramme de médicament. Un chancre gangreneux de la verge, qui avait perforé le fourreau et provoqué un volumineux œdème des tissus, s'est cicatrisé en 8 jours avec 0,60 centigrammes de 102.

(1) EMERY et MORIN, *Paris médical*, 5 mai 1917.

(2) DALIMIER et LÉVY-FRANKEL, *Comptes rendus*, t. 162, p. 440, 20 mars 1916.

2. PÉRIODE SECONDAIRE.

Nous n'insisterons pas sur la rapide disparition de la roséole, des accidents muqueux et cutanés ordinaires, car cette guérison est monnaie courante en arsénothérapie; dans un laps de temps qui va de 2 à 6 jours toutes ces manifestations banales s'effacent avec le luargol comme avec le salvarsan. Il nous faut noter, cependant, le pouvoir cicatrisant que le 102 a manifesté dans deux cas sur des syphilides ulcéreuses. Dans un cas qui avait résisté à l'huile grise et dans un autre, rapporté par Milian, où le salvarsan avait échoué, la guérison fut rapidement obtenue par le luargol.

Ici encore, nous devons répéter que ce qui est frappant, bien plus que le résultat obtenu, c'est la dose mise en œuvre. Dès la première injection, les lésions « accusent le coup » par une modification de leur aspect et, la plupart du temps, il suffit de 15 ou 20 centigrammes pour amener leur disparition.

3. PÉRIODE TERTIAIRE.

MM. Hudelo et Montlaur insistent tout spécialement sur la rapidité avec laquelle les gommes syphilitiques se résorbent sous l'influence du 102. MM. Renaut, Fournier et Guénot avaient fait la même constatation.

Parmi les cas de syphilis tertiaire grave soumis par Lévy-Frankel et par nous à l'action du luargol, nous citerons les suivants qui nous paraissent particulièrement démonstratifs :

Syphilis maligne précoce.

1° Une gomme ulcérée de la région mastoïdienne, du volume d'une mandarine, apparue 9 mois après le chancre, guérie en 11 jours, avec 0,90 centigrammes de 102;

2° Un sarcocèle syphilitique survenu 10 mois après l'accident primaire, disparu en 10 jours.

Syphilis tertiaire rebelle.

Un cas de syphilide tertiaire rupiacée couvrant tout le thorax, ayant résisté à trois injections de néo-salvarsan (0,90)

et à deux injections d'huile grise (stomatite mercurielle) : dès la 4^e injection (0,70), les lésions sont nettement améliorées (soit *en arsenic* : 0,126, tandis que 0,18 d'As du 914 n'avaient rien donné). Cette syphilide étendue et rebelle guérit complètement en deux mois, avec 2 gr. 90 de luargol, soit 0,522 d'arsenic.

Ozène. — Nous avons observé la guérison de deux cas d'ozène très marqués, en cinq injections et un total de moins de 1 gr. de 102.

En somme, l'action du luargol dans le traitement des manifestations banales de la syphilis est tout à fait semblable à celle du salvarsan et, en dehors de cette similitude, il n'y a à noter que la petitesse des doses de 102 qui aboutissent à cette équivalence de résultats thérapeutiques.

L'étude du 102 opposé aux manifestations viscérales et nerveuses de la syphilis est au contraire plus intéressante et mérite de retenir l'attention.

SYPHILIS VISCÉRALE

Aortites. — Le premier cas que nous avons traité, en collaboration avec Lévy-Frankel, nous a conduit à penser que le 102 présentait une action curative toute spéciale sur les lésions syphilitiques de l'aorte et du tissu périaortique. En voici l'observation résumée :

X..., vétérinaire-major. Syphilis en 1888, traitée par des pilules de proto-iodure. Plus de traitement jusqu'en 1906 ; à ce moment, 2 cures d'iodure de potassium, qui est mal supporté.

En 1914, a commencé à s'apercevoir de l'apparition de « battements de cœur » dans les efforts. En 1915, douleurs thoraciques et cervicales. Série d'injections de biiodure de mercure mal supporté (stomatite). Le 13 janvier 1916, nous constatons les troubles fonctionnels suivants : oppression dans la station horizontale, insomnie, douleurs thoraciques, voix rauque, inégalité des deux poulx. A l'auscultation, double souffle râpeux à l'orifice aortique ; battements de la crosse dans l'espace sus-sternal. Radiographie (Dr Degouy, d'Amiens) : l'ombre très développée dans le sens fronto-latéral et en projection orthogonale empêche largement sur la colonne vertébrale et l'extrémité sternale des clavicules.

Traitement : du 13 au 27 janvier 1916 : 5 injections de 102 : 0,05 ; 0,10 ; 0,10 ; 0,10 ; 0,10.

Le sommeil est meilleur dès la 2^e piqûre ; après la 5^e, l'oppression a

diminué, les deux poulx semblent égaux. Du 6 au 20 février, 5 injections de 102 : 0,10; 0,10; 0,15; 0,20; 0,20. Amélioration notable. L'oppression et l'insomnie ont disparu, la voix est normale. Les souffles de la base sont devenus doux. Radiographie : amélioration considérable; espace clair d'un centimètre entre l'aorte et la colonne vertébrale; l'ombre aortique n'atteint plus les articulations sterno-claviculaires. Du 18 au 20 mars : 5 injections : 0,10; 0,20; 0,20; 0,25; 0,30. L'amélioration s'accroît, le centre supérieur des battements n'est plus perceptible à l'inspection et à peine à la palpation. Les battements sus-sternaux sont très diminués et se rapprochent de la normale.

A ce moment-là, le malade a subi un traitement de 68 jours seulement et n'a reçu au total que 2 gr. 25 de 102.

Ultérieurement, il a reçu une nouvelle série d'injections à la suite de laquelle l'ombre aortique s'est montrée à peu près normale, si bien que cet officier, qui avait été mis en congé, a pu remonter à cheval et reprendre le service d'une activité physique très marquée dont il est chargé au front de guerre.

Nous n'ignorons pas que le salvarsan et le néo-salvarsan ont été employés, eux aussi, dans le traitement de l'ectasie syphilitique de l'aorte et qu'ils ont parfois donné des résultats intéressants. Mais on sait avec quelle extrême prudence ces deux médicaments, si fortement vaso-dilateurs, doivent être manipulés dans ces circonstances qui, naguère encore, avaient été rangées parmi les contre-indications formelles à leur emploi. Les doses de 102 qui ont été employées sont au contraire extrêmement réduites et n'ont donné lieu à aucune espèce de réaction de l'organisme.

Il y a là une particularité qui mérite d'être soulignée et que les cas que nous avons été amené à traiter depuis 1916 n'ont fait que confirmer. C'est aussi l'avis d'Emery et de Morin qui, après 5 injections dans 1 cas et 12 dans l'autre, ont constaté une notable amélioration des troubles fonctionnels au cours d'aortites syphilitiques.

MANIFESTATIONS NERVEUSES

L'étude du luargol dans les manifestations nerveuses de la syphilis constitue un des chapitres les plus intéressants de l'action de ce médicament. On sait que le salvarsan et le néo-salvarsan n'ont qu'un bien faible pouvoir curateur sur les déterminations de la syphilis qui ont pour siège l'axe cérébro-spinal et ses enveloppes. Cette précarité de leur action a conduit un certain nombre d'auteurs à mettre leur espoir

dans la multiplication des injections et dans l'augmentation considérable des doses (1 gramme et plus par injection, Leredde). L'avenir dira si les résultats sont en proportion directe de l'intensité de cette chimiothérapie, qui bien souvent ne peut être poursuivie à cause des phénomènes d'intolérance qui se manifestent. Il semble que l'arsenic, qui a une affinité si grande pour les tissus cutanés et muqueux, n'ait qu'une faible propension, au moins par la voie vasculaire générale, à aller agir sur le système nerveux. Lorsqu'on a parlé du neurotropisme du salvarsan, Ehrlich a montré lui-même, à l'aide de son réactif du 606, la diméthylamidobenzaldéhyde, que l'on ne pouvait mettre en évidence la moindre trace d'arsenic dans le tissu nerveux central des animaux injectés et nous avons pu nous convaincre, à cette époque, de la réalité de cette constatation par des recherches analogues.

Le 102, au contraire, se présentait avec les attributs d'un médicament particulièrement doué pour agir sur les manifestations nerveuses de la syphilis. Le brome et l'argent sont depuis longtemps classés parmi les agents thérapeutiques actifs dans les affections nerveuses et leur association avec l'arsenic du 606 semblait devoir leur conférer un pouvoir parasiticide capable de s'exercer dans les centres.

L'épreuve que nous avons tentée dès le début, Lévy-Frankel et moi, dans ce sens, a donné les résultats encourageants que voici :

G... (Charles), trente et un ans, soldat au 9^e d'artillerie. Chancres il y a sept ans. Entre le 26 janvier 1916 à l'hôpital avec les signes d'une myélite syphilitique du type syndrome de Brown-Séquard incomplet, du côté droit. Parésie droite, hypoesthésie notable remontant jusqu'à l'ombilic, exagération des réflexes avec trépidation épileptoïde. Babinski positif des deux côtés. Réflexes abdominaux abolis, réflexes de défense exagérés jusqu'à la deuxième dorsale. Rétention d'urine, cystite purulente. Incontinence des matières. Le 28 janvier 1916, injection de 0,05 de luargol. Le 2 février 1916, injection de 0,10. Les injections sont bien supportées. La parésie est déjà améliorée, l'incontinence des matières a beaucoup diminué. Les urines sont claires (on avait pratiqué des lavages vésicaux au nitrate d'argent). Après la 3^e injection de 102 (0,15) le malade peut se tenir debout, les sphincters sont devenus normaux. Après la 4^e injection (0,15), le malade peut faire le tour de son lit. Le traitement est suspendu à ce moment-là, en raison d'un léger subictère.

Il est frappant de voir des phénomènes d'origine spinale, somme toute très accusés, céder aussi rapidement à des doses

aussi faibles, et ici encore nous avons constaté dès la première injection une amélioration appréciable du complexe symptomatique. Le salvarsan ne nous a jamais donné un résultat aussi décisif.

D'autres cas de myélite, traités par le 102, ont été rapportés depuis. MM. Hudelo et Montlaur relatent un cas de méningo-myélite de la queue de cheval, un cas de myélite diffuse et un autre de myélite spasmodique. Dans les deux premiers, ils constatèrent tout d'abord une amélioration des troubles urinaires, puis des troubles locomoteurs. Par contre, dans la forme spasmodique, le traitement par le 102 aurait exagéré les troubles dont souffrait le malade. Nous reviendrons, à propos du tabes, sur les phénomènes d'exagération symptomatique qui peuvent se produire sous l'influence de l'arsénothérapie.

Emery et Morin formulent à propos des localisations nerveuses leur opinion d'une manière plus générale en disant qu'avec le luargol « dans les artérites et les méningites chroniques, ils ont observé des résultats au moins comparables à ceux donnés par l'arsénobenzol ».

Il est regrettable que tous ces auteurs n'aient point indiqué les doses de luargol qu'ils ont employées dans ces circonstances, car ce document aurait permis d'apprécier plus clairement la différence d'activité du 102 et du 606 dans le traitement de la syphilis nerveuse, différence qui ressort nettement en tout cas de l'observation que nous avons publiée ci-dessus.

Signalons enfin qu'Emery et Morin relatent une influence favorable du luargol dans différentes manifestations nerveuses de la vérole : un cas de paralysie faciale guéri en 4 injections, une paraplégie vieille de deux ans, une radiculite, 3 cas de céphalée avec lymphocytose rachidienne qui ont largement profité du traitement. †

Nous n'ajouterons à cette liste qu'un cas de cette curieuse variété de céphalée syphilitique ophtalmoplégique que Poulard a décrite (1) récemment, et qui est encore en cours de traitement, mais que les 4 premières injections de luargol (0,30) ont déjà un peu améliorée, surtout au point de vue du ptosis.

(1) POULARD, *Progrès médical*, 20 janvier 1917.

PARASYPHILIS (TABES)

Le 102 n'a été étudié jusqu'ici que dans le tabes. Il ressort des observations que nous avons pu faire à ce sujet et des indications qui ont été publiées par différents auteurs que son action, au cours de cette maladie, porte sur trois ordres de symptômes :

1° DOULEURS FULGURANTES.

On constate très fréquemment — dans la moitié des cas (Hudelo et Montlaur) — une sédation très marquée de ces douleurs sous l'influence du 102. Il arrive quelquefois, par contre, que le traitement réveille ou exagère les douleurs en éclair. Cette phase de réapparition ou d'augmentation des troubles est d'une durée passagère et ne semble pas constituer un obstacle à la continuation du traitement, car il est habituel de constater par la suite une amélioration plus marquée du syndrome tabétique. Cette aggravation initiale semble devoir être rapprochée de celle que MM. Hudelo et Montlaur ont remarqué dans le cas de myélite à forme spasmodique relaté plus haut. Dans cet ordre de faits particulier, tout se passe comme si, dans certaines dispositions anatomiques des lésions, le traitement spécifique produisait une hyperémie locale passagère, dont l'action surajoutée augmenterait les réactions morbides sensibles ou motrices. Cette particularité thérapeutique n'appartient d'ailleurs pas en propre au 102, car des observations semblables ont été faites avec le mercure et avec l'arsenobenzol, ce qui conduit à penser qu'il s'agit d'un phénomène d'ordre spécifique ayant plus d'un point d'analogie avec ce que la réaction d'Herxheimer traduit à nos yeux pour les lésions cutanées.

2° TROUBLES DES RÉSERVOIRS.

Il résulte des constatations faites jusqu'à ce jour que ces troubles sont ceux qui, le plus constamment, bénéficient du traitement par le luargol. Dès les premières doses, les phé-

nomènes d'incontinence ou de rétention sont impressionnés et, en général, ils cèdent rapidement. Il y a lieu de rappeler, ici encore, que dans les myélites syphilitiques, le même fait a été constaté.

3° TROUBLES LOCOMOTEURS.

Parésie musculaire. — L'impotence fonctionnelle des membres inférieurs s'est montrée influencée très complètement dans quelques cas. Nous possédons une observation concernant un vieux tabes dont l'impotence totale des membres inférieurs a été, après une série d'injections (1 gr. 50 de 102), améliorée au point que le malade a pu se tenir debout et marcher dans la chambre; après une seconde cure, il peut descendre un étage et faire des promenades en voiture.

Incoordination motrice. — Les phénomènes d'ataxie sont plus difficiles à atteindre; néanmoins, nous avons, dans deux cas, pu obtenir une amélioration certaine dans la coordination des mouvements.

De tous ces faits, on est en droit de conclure que le 102 possède des propriétés thérapeutiques vis-à-vis du tabes. Il y a lieu d'ailleurs de faire intervenir dans les résultats un facteur important trop souvent négligé, le temps, ainsi que le prouve l'observation suivante dans laquelle une amélioration considérable s'est produite cinq mois après la fin du traitement :

Ar..., cinquante-trois ans, financier. Syphilis à vingt-trois ans. A trente-huit ans, installation progressive d'un tabes classique. Traitement, sans grand résultat, par le mercure et l'hectine. En 1916, à cinquante-deux ans, il existe encore : des douleurs fulgurantes intermittentes, de l'engourdissement avec parésie des membres inférieurs qui gênent la marche, Argyll, Romberg, etc... Cure de luargol. Les premières injections réveillent les douleurs fulgurantes et à la fin de la série d'injections (4 gr. 50) le malade ne ressent aucune amélioration. Il ne fait plus aucun traitement.

Cinq mois environ après le traitement par le 102, disparition progressive des douleurs fulgurantes et amélioration de la parésie des membres inférieurs; le malade signale de plus le réveil de ses instincts génésiques.

Actuellement, l'amélioration se maintient, après un an, la marche est à peu près normale et il n'existe plus de douleurs.

Il résulte de cette observation que l'action médicamenteuse paraît persister pendant un temps assez long et cette constata-

tion cadre bien avec ce que les analyses ont révélé comme rythme d'élimination du composé arséno-bromo-argentique. Il n'y a donc pas lieu de se hâter de conclure, après une série de traitement, à son inefficacité.

Quoi qu'il en soit, il est nécessaire d'ajouter que, même dans les cas les plus favorables, on ne peut jamais constater de modification dans les phénomènes de rélectivité du tabes traité.

Les résultats que nous venons de rapporter paraissent assez différents de ceux que l'on obtient dans cette maladie avec le salvarsan et le néo-salvarsan. Les arsénobenzènes simples ont quelquefois une action sur les troubles sphinctériens et les douleurs fulgurantes, mais d'une manière moins constante et moins profonde. C'est ce qui explique que l'on ait été amené, pour activer les résultats, à l'emploi de doses considérables de 606 ou de 914. Il ne semble pas d'ailleurs ressortir de cette technique des avantages thérapeutiques proportionnels, tandis qu'il en résulte des inconvénients certains dans la tolérance du médicament.

En réalité, comme nous l'avons vu, il y a là, à côté de la question du pouvoir parasitotrope des médicaments, une question d'affinité des produits pour tel ou tel tissu de l'organisme, et l'addition de brome d'argent à l'arsénobenzol paraît bien avoir fait faire un pas en avant à la question du traitement des localisations nerveuses du tréponème, puisque, au moyen de doses d'un quart ou d'un tiers inférieures à celles du 606 ou du 914, le 102 réalise des résultats thérapeutiques plus marqués. Il y a donc lieu d'admettre la mise en jeu de ces composants doués d'affinités non douteuses pour les éléments du système nerveux central.

C. — ACTION SUR L'ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE LA SYPHILIS

La chimiothérapie arsenicale de la syphilis est de date encore trop récente pour que l'on puisse actuellement se rendre compte de l'influence qu'elle exerce sur l'évolution des manifestations éloignées de la vérole (tertiarisme nerveux, parasyphilis) chez les malades traités par elle dès le début de leur affection. A plus forte raison, ne pouvons-nous maintenant préjuger de l'action que peut avoir à cet égard le luargol.

Mais, à défaut d'une opinion sur le lointain de la tréponémie, nous sommes en mesure d'apprécier l'action de ce médicament sur l'évolution de la syphilis actuelle.

ABORTION DE LA SYPHILIS

MM. Renaut, Fournier et Guénot ont attiré l'attention sur les cas dans lesquels un traitement précoce de la syphilis primaire leur a permis d'obtenir tous les signes d'une guérison vraie de la maladie. « Chez les malades, disent-ils, porteurs d'un chancre syphilitique de quelques jours et chez lesquels la réaction de fixation était négative au moment du traitement, l'évolution de la maladie a semblé enrayée et la réaction est restée jusqu'à présent négative; or, plusieurs de ces malades ont été traités depuis plus d'un an. » Emery et Morin ont cité, eux aussi, des cas du même genre qu'ils n'hésitent pas à qualifier de « stérilisation définitive », et nous-même avons observé des faits entièrement superposables à ceux que ces auteurs relatent.

Qu'il s'agisse ou non de la guérison définitive, vraie, de la syphilis (l'accord n'est pas encore fait sur ce point), il résulte néanmoins de ces observations que le composé 102 présente les mêmes facultés abortives que le 606 vis-à-vis de la syphilis primaire à son début, et avec des doses de beaucoup inférieures.

ACTION SUR LA RÉACTION DE FIXATION

L'étude de la déviation du complément chez les malades traités par le luargol aboutit à cette constatation que l'influence de ce produit sur elle est entièrement comparable à celle du 606 (Renaut, Fournier et Guénot, Raspail, etc...). La dose de 102 nécessaire avait tout d'abord été chiffrée par Raspail à 1 gramme ou 1 gr. 20; depuis, Hudelo et Montlauront indiqué 1 gr. 50 à 2 grammes. Il est évident que le coefficient individuel joue, dans cet ordre d'idées, un rôle prépondérant; toutefois, il ressort de nos observations personnelles que, dans la moyenne des cas, la dose négativante de luargol est autour de 2 grammes (représentant 0,36 centigrammes d'arsenic), très inférieure par conséquent aux doses négativantes de salvarsan ou de néo-salvarsan.

Le temps de négativation est de 4 à 6 semaines, comme avec les arsénobenzènes.

II

ACTION DU LUARGOL SUR L'ORGANISME

A. — ACTION EUTROPHIQUE

Il résulte de l'observation clinique quotidienne des syphilitiques en traitement comme des recherches de M. Montpellier (1) sur le sang des paludéens soumis à son action, que le luargol exerce une action eutrophique sur l'organisme, tout à fait comparable à celle que Jacquet avait fait remarquer pour le 606. L'augmentation de poids, l'excellence du facies (Milian), le retour de la force musculaire, de l'appétit, etc... sont constants. Dans le paludisme, Montpellier a constaté par des numérations globulaires en série une hémopoïèse très importante, qui va de 500.000 à 1 million d'hématies après une série de 4-6 injections de 0,10 à 0,15 centigrammes.

Ces faits prouvent une fois de plus que le résultat thérapeutique que l'on obtient avec des composés de ce genre est bien plus en proportion de la nature du produit que des quantités de ses composants. Il est possible que l'argent, l'antimoine et le brome exercent une action sur le trophisme général, mais il est plus certain — car c'est là un fait ancien d'expérience — que l'arsenic a cette action trophique au plus haut point; or, comme le 102 est de tous les arsenobenzols celui qui contient le moins de ce métalloïde, il faut bien admettre que l'équivalence de son action trophique lui provient de sa nature physico-chimique beaucoup plus que son taux d'arsenic lui-même.

B. — RÉACTIONS CONSÉCUTIVES AUX INJECTIONS

RÉACTIONS LOCALES

Le luargol exactement sodé (disodo-luargol) ne provoque aucune réaction au niveau de la veine injectée : le vaisseau

(1) MONTPELLIER, *Paris médical*, 9 juin 1917.

reste souple, indolore, perméable et peut être utilisé pour les injections ultérieures.

Il est au contraire — à l'instar du 606 et du 914 — extrêmement irritant pour les tissus sous-cutanés et périveineux au sein desquels il provoque, lorsqu'une erreur de technique l'y a fait pénétrer, une vive sensation de brûlure et du gonflement œdémateux. Cette irritation chimique s'explique — comme les troubles généraux — par la précipitation du produit au contact des humeurs de l'organisme. Le précipité, dans ces tissus non adaptés à cette fonction et immobiles, met un temps plus ou moins long à se redissoudre et donne comme reliquat un petit noyau scléreux qui persiste indéfiniment.

Une technique très précise est donc nécessaire pour éviter ce petit inconvénient qui n'a pas d'autre gravité.

Lorsque, au début de son emploi, le 102 était fourni sous forme de base acide que le médecin sodifiait extemporanément au moment de l'injection, on a constaté un grand nombre d'indurations veineuses : elles avaient pour origine une hypercalcinisation du produit causée par des solutions mal titrées de soude ou par des compte-gouttes inexacts. Ces indurations ne se voient plus jamais avec le sel disodique.

RÉACTIONS GÉNÉRALES

RÉACTION NORMALE.

Après la première injection, on note une réaction minime qui se résume dans une légère fatigue, un peu de lourdeur de tête et une élévation de quelques dixièmes de degré dans la température. Ces phénomènes apparaissent de 4 à 8 heures après l'injection.

On admet généralement, en arsénothérapie, que la réaction de première injection est d'ordre spécifique et fonction de la destruction massive des tréponèmes au premier contact médicamenteux. Cette interprétation paraît être un peu trop exclusive et unilatérale ; à côté de l'influence parasiticide des médicaments du groupe de l'arsénobenzol, il y a lieu de faire état, pour la comprendre, des propriétés physico-chimiques développées par eux dans le milieu intérieur. S'il y a premier

contact du médicament spécifique avec les parasites, il y a aussi premier contact du médicament avec l'organisme. M. Danysz a attiré l'attention sur ces faits et a montré que le luargol, comme le 606, subit dans le sang toute une série de modifications biochimiques (qui seraient calquées sur celles que l'on observe dans l'anaphylaxie d'origine albuminoïde) et qui expliquent la production de la réaction de première injection comme aussi les réactions anormales ultérieures. On peut résumer ce cycle de transformations de la manière suivante : au contact du sang et des tissus, la base se précipite sous une forme colloïdale, puis le précipité se redissout pour pouvoir retrouver la forme cristalloïde nécessaire à son élimination. Il y a donc dans le milieu intérieur des produits précipitants et des produits solvants. De la proportion réciproque de ces produits dépendent la production et l'intensité de la réaction. Une première injection surprend l'organisme, non préparé à accomplir cette digestion imprévue, et provoque une réaction, mais aussi elle déclenche le mécanisme de production des produits solvants qui serviront à amortir le choc dans les injections suivantes. La réaction de première injection est d'autre part proportionnelle à la quantité de médicament injecté, tandis que, même pour une dose extrêmement faible, l'entrée en jeu du mécanisme des solvants se produit, ce qui permet d'établir, comme nous le verrons, une vaccination chimique antiréactionnelle remarquablement efficace. Lorsque cette production de solvants fait défaut, pour une raison quelconque, la réaction de première injection se reproduit aux injections suivantes et augmente d'intensité avec les doses. La localisation anatomique du précipité non redissous détermine la forme clinique des réactions. La durée des réactions est fonction directe du temps que le précipité met à se redissoudre. La gravité des réactions est en proportion de sa localisation, de sa durée et de son volume.

Ces notions jettent un jour tout nouveau sur la pathogénie des réactions de l'organisme à la suite des injections d'arsenobenzol et de 102. Elles montrent pourquoi la réaction de première injection est en quelque sorte obligatoire et elles expliquent comment les petites doses de 102 provoquent une réaction moindre que celles de 606. Elles permettent enfin de

comprendre la raison de ce fait que, normalement, les injections ultérieures de la série sont de mieux en mieux supportées et elles dévoilent à quelles causes sont dues les réactions anormales dans ces circonstances.

RÉACTIONS ANORMALES.

Elles sont si rares avec le 102 que nous n'avons jamais eu l'occasion d'en observer de sérieuses, malgré le nombre élevé d'injections que nous avons pratiquées; et sur le total d'environ 50.000 injections de 102 qui ont été appliquées en thérapeutique humaine depuis deux ans, on n'en a signalé jusqu'ici que trois cas vraiment graves.

On constate quelquefois des poussées érythémateuses (érythème simple ou ortié), ou des réactions d'Herxheimer, qui sont communes à toutes les médications spécifiques de la tréponémie; dans quelques cas aussi, des crises nitritoïdes frustes, surtout quand on atteint les doses élevées (0,20 et plus). Tous ces phénomènes réactionnels sont sans gravité et ne rappellent que de loin les crises nitritoïdes du salvarsan et du néo-salvarsan qui ont servi de type à la description de Milian.

Seuls jusqu'ici, MM. Hudelo et Montlaur (1) ont publié trois cas de réaction grave.

Voici le texte intégral de leurs observations :

Obs. I. — D..., artiste, vingt et un ans, vient consulter au dispensaire pour un accident primitif vulvaire, siégeant à la face interne de la petite lèvre droite, accompagné de roséole généralisée, de syphilides ulcéreuses des piliers antérieurs et de céphalée violente. Pas d'albumine dans les urines.

La réaction de Wassermann est franchement positive $W = H^0$.

Les 29 mars et 1^{er} avril, la malade reçoit 0 gr. 10 de 102.

Le 5 avril, troisième injection de 0 gr. 15. A la fin de l'injection, malaise, état nauséeux, congestion de la face, céphalée intense; en un mot, crise nitritoïde.

Le lendemain 6 avril, mêmes symptômes; de plus, on constate un érythème des membres supérieurs, de l'œdème de la face, surtout palpébral. Le 7 avril, la malade est reçue à l'hôpital. Elle présente des vomissements, de la diarrhée, une pluie de râles fins sur toute la hauteur des poumons, de la congestion hépatique; le foie est gros, douloureux, surtout dans la région

(1) HUDELO et MONTLAUR, *Soc. méd. des Hôp.*, 21 juillet 1916.

de la vésicule; léger subictère des conjonctives et des téguments. Les urines sont foncées, le poulx petit. Ventouses, diète hydrique, caféine, cure de Guelpa.

Le 11 avril, la malade a uriné abondamment, le foie est décongestionné, l'œdème de la face a disparu, mais la teinte ictérique est plus prononcée, les urines sont toujours très foncées. L'érythème s'est généralisé et l'éruption est légèrement purpurique. Le poulx est bien frappé. Le 20 avril, l'érythème diminue, sans desquamation. L'ictère augmente d'intensité, les urines sont toujours foncées, mais abondantes. Le foie est indolore. Les matières fécales sont décolorées. Bon état général. Régime lacté. Lavements froids.

Le 27 avril, desquamation furfuracée généralisée.

Le 6 mai, amélioration très notable, la malade sort sur sa demande.

Nous avons revu la malade complètement guérie de son ictère à partir du 15 juin environ; cette jaunisse a donc duré plus de deux mois.

Obs. II. — N... (Marie-Louise), trente ans, domestique (?) est reçue à l'hôpital Broca le 26 avril 1916 pour de l'ecthyma spécifique de la cuisse et de la fesse droites, des syphilides tuberculeuses de l'abdomen; deux éléments de roséole circonscrite à la partie supérieure du thorax à gauche. Elle présente de la leucoplasie jugale bilatérale et une laryngite ancienne soignée, il y a six ans, par six piqûres d'huile grise. Elle n'a fait depuis cette époque aucun traitement.

La réaction de Wassermann est franchement positive (H¹). Pas d'albumine dans les urines.

Cette malade reçoit, du 2 au 13 mai, 3 injections de 0,10, 0,15 et 0,20 sans présenter d'autres réactions qu'une légère diarrhée sans élévation thermique.

Le 13 mai, jour de la 4^e injection (0 gr. 25), et cinq heures après avoir reçu la piqûre, la malade accuse une ascension thermique (38°6) et a une selle liquide.

Dans les trois jours qui suivent, la température oscille entre 38° et 38°4. Les quatrième, cinquième, sixième et septième jours, la température semble revenir à la normale, quand, le soir du septième jour (20 mai), la malade est prise de vomissements; la température s'élève brusquement à 40°5 et s'accompagne de céphalée intense et d'une diarrhée profuse non hémorragique. Pas d'albumine dans les urines. L'abdomen est douloureux à la palpation, le poulx petit, les bruits du cœur sont sourds. La patiente est très abattue.

Le 21 mai, la diarrhée est fétide, abondante, l'état général est mauvais, on note une légère épistaxis.

Le 23 mai, alors que la température se maintient à 38°5-39°, nouvelle ascension thermique (40°3), quoique la diarrhée soit moins abondante.

Le lendemain 24, chute brusque de la température, qui se maintient ensuite entre 37° et 38°. Les selles se régularisent, la malade sort le 1^{er} juin guérie.

Obs. III. — Lucie, trente-deux ans, ménagère, vient consulter au dispensaire A. Fournier pour une roséole légèrement papuleuse datant de cinq semaines, s'accompagnant de céphalée, de bourdonnements d'oreilles, de laryngite secondaire et de pléiades cervicales postérieures. Pas d'albumine dans les urines.

Réaction de Wassermann franchement positive = H°.

Cette malade reçoit du 25 mars au 1^{er} avril 3 injections de 0,05, 0,05, 0,10, du 4 au 25 avril; la patiente reçoit et supporte parfaitement cinq injections (0,10, 0,15, 0,15, 0,20, 0,20).

Le 29 avril, la malade accuse une extrême lassitude et de la fièvre. On suspend le traitement.

Le 2 mai, nouvel examen de notre malade, qui demande son admission à l'hôpital. On note ce jour-là une plaie non suppurante de la main droite avec de la lymphangite remontant jusqu'au coude; la malade se plaint toujours de la même asthénie.

Le 3 mai au matin, la température est de 40°5. Le même jour, vers 3 heures, la malade est prise d'une diarrhée liquide abondante, fétide. Température, 40°7. L'interne de garde appelé pense à la possibilité d'une dothiéntérie et passe la malade en médecine générale, dans le service de notre collègue Dufour.

Avant son départ de Broca, le pouls était à 148 et les urines renfermaient de l'albumine.

Le 4 mai au matin, M. Dufour voit la malade et fait pratiquer un séro-diagnostic qui est négatif.

La malade succombe le 6 mai dans la soirée après une série incessante de selles diarrhéiques et sanglantes. M. Dufour avait conclu à une « colite hémorragique d'origine toxique ».

A l'autopsie le foie est très gros et pèse 2 kil. 500, rose à la coupe et gras. Le cœur ne présente pas de lésions d'endocardite; il est rosé, comme d'ailleurs les autres organes. Les reins sont gros, d'un rose pâle. La rate, volumineuse, pèse 250 grammes. L'intestin grêle ne présente aucune altération; le gros intestin, cæcum excepté, présente une muqueuse œdématiée, épaissie, recouverte de suffusions sanguines et ayant l'aspect d'une tartine de raisiné.

L'examen toxicologique des viscères ne nous a pas permis de déceler la présence d'arsenic. La possibilité qui nous avait été signalée d'une intoxication volontaire, nous a fait rechercher le mercure; même résultat négatif que pour l'arsenic.

Le mauvais état de conservation des organes ne nous a pas permis d'examiner microscopiquement ni le côlon ni l'intestin grêle, ni le foie de cette malade. Seul l'examen histologique du rein a pu être pratiqué par M. Halpérine.

Il montre au niveau des corpuscules de Malpighi une distension marquée de la capsule de Bowman et des lésions très marquées des glomérules, dont les uns sont remplacés par une masse anhiste plus ou moins rétractée, dont les autres ont subi totalement la transformation fibreuse. Au niveau des tubuli, qui sont largement dilatés, on ne note que peu d'altérations de l'épithélium, mais la lumière est remplie de nombreuses granulations protéiques. De plus, on note çà et là un certain nombre de travées interstitielles épaissies comprimant les tubuli un peu affaissés.

Dans leurs commentaires, MM. Hudelo et Montlaur observent que ces réactions leur paraissent être d'un type tout à fait différent des réactions graves du 606 et ils supposent que la présence de l'antimoine explique la prédominance des réactions constatées sur le tube digestif. Enfin, poussant plus loin leurs recherches, ils observent, dans trois autres cas, que le traitement par le 102 a provoqué une diminution progressive

de l'urée urinaire et une augmentation parallèle de l'urée sanguine et ils concluent que les malades sont mis par ce médicament « en lisière d'intoxication ».

L'expérience, cependant très étendue, que nous avons du luargol ne nous avait pas précisément conduit à cette conclusion. Nous avons bien constaté, dans quelques cas exceptionnels, l'apparition d'albumine dans les urines de certains malades en cours de traitement : la fréquence de cette albuminurie ne nous a pas paru plus grande avec le luargol qu'avec le 606, le 914 ou tout autre médication active (mercure, chloroforme, etc...); elle est fonction du coefficient individuel de résistance aux traitements, comme du reste aux maladies. Mais, par contre, nous n'avons jamais été à même d'observer, chez des malades en traitement, le moindre signe de petite ou de grande urémie, et les auteurs qui, comme Emery, emploient le luargol d'une manière intensive et extrêmement prolongée, n'ont signalé, eux non plus, aucun fait de ce genre. Il ne faut peut-être pas se hâter de conclure de l'azotémie à l'urémie, dans ces circonstances du moins, pas plus qu'on ne saurait prétendre que la quinine, par exemple, est urémigène, sous prétexte que, comme l'a montré il y a déjà longtemps Gorup Besanez, ce médicament provoque une augmentation marquée du taux de l'urée dans le sang. Il s'agit de modifications passagères dans le métabolisme des principes azotés sous l'influence d'un élément hétérogène, le médicament; de même qu'il se produit une azotémie passagère à la suite d'un repas trop chargé en matières azotées (viandes, etc...). Il ne peut y avoir urémie, c'est-à-dire intoxication, que si le filtre rénal présente un degré suffisant et *permanent* d'imperméabilité : on n'a pas cité, jusqu'ici, un seul cas dans lequel des phénomènes urémiques aient été observés chez des malades soumis au traitement par le luargol et dont les reins étaient antérieurement sains. On doit donc admettre que l'azotémie signalée par MM. Hudelo et Montlaur constitue une notion intéressante en elle-même, mais qui ne justifie peut-être pas les craintes qu'elle a inspirées à ces deux auteurs.

D'autre part, l'action irritante élective de l'antimoine sur le tube digestif paraît bien difficilement invoquable, étant donné que le 102 ne comprend que 1 gr. 95 p. 100 d'antimoine, soit

0 gr. 00195 par 0,10 centigrammes, environ 0 gr. 02 par gramme. Et, de fait, le commun des malades, dans le traitement par le luargol, n'accuse aucune action particulière sur les voies digestives.

En réalité, les trois cas rapportés par MM. Hudelo et Montlaur n'ont rien, dans leur forme clinique, de particulier au 102 ; ils ont tous les caractères et toute la physionomie de ces troubles tardifs bien connus maintenant en arsénothérapie depuis les descriptions de Milian, d'Emery, de Rouvière, de Desjardins (de Bruxelles), etc..., qui constituent la forme gastro-intestinale de réaction. En voici le syndrome résumé : quelques jours après une injection de salvarsan, il se produit d'abord une poussée fébrile avec ou sans frissons, puis la fièvre s'installe et les signes gastro-intestinaux apparaissent : langue sale, selles liquides et fétides, parfois sanguinolentes, nausées et quelquefois vomissements, oligurie ; augmentation de volume du foie, douleur dans l'hypocondre droit. Pouls accéléré, souvent arythmique. La crise dure quelques jours, puis tout rentre dans l'ordre. On voit quelquefois apparaître un peu plus tard de l'ictère.

Au degré près, les phénomènes décrits par MM. Hudelo et Montlaur sont calqués sur ceux-ci, mais il faut reconnaître que les cas qu'ils rapportent ont été d'une particulière gravité dont la cause, d'ailleurs, n'est peut-être pas introuvable.

Dans la première observation, il s'agit d'une éthylique avérée dont on est en droit de suspecter l'état du foie, et la troisième observation concerne une insuffisance rénale : les examens histologiques de M. Halpérine, et surtout l'interprétation que M. le professeur Letulle a donnée des préparations soumises à son examen prouvent que cette malade présentait de la néphrite scléreuse ancienne portant à la fois sur les glomérules et sur le tissu interstitiel. Dans ces conditions, on conçoit que la réaction médicamenteuse de ces deux malades ait pris des proportions insolites et ait pu chez l'une d'elles se terminer par la mort. La seule conclusion que l'on puisse logiquement tirer de ces deux faits, c'est que le traitement par le composé arséno-argento-antimonique exige, pour son application intégrale au moins, un fonctionnement normal du foie et des reins : c'est là un principe classique depuis longtemps en arsénothérapie.

L'observation II concerne un cas simple de réaction gastro-intestinale qui s'est terminé par une rapide guérison, comme c'est la règle, lorsqu'il n'existe pas d'insuffisance viscérale et que les émonctoires fonctionnent normalement.

Depuis les travaux de Frankel, de Navassart, d'Heiden, de Bourget, etc..., on sait que l'intestin est la grande voie d'élimination de l'arsenobenzol (606). Le 102 s'élimine, lui aussi, principalement par l'intestin (Danysz). L'affinité de ces composés pour cet émonctoire explique la production d'une réaction de type digestif, lorsque le produit destiné à être éliminé envahit la muqueuse gastro-intestinale, alors qu'il est encore anormalement sous la forme d'un précipité colloïdal qui obstrue les capillaires et provoque une congestion plus ou moins marquée des tuniques de l'intestin. Ces troubles persistent aussi longtemps que le précipité n'est pas redissous et ce fait règle toute l'échelle de gravité des réactions.

En somme, les trois cas de réaction grave rapportés par MM. Hudelo et Montlaur sont du type connu des réactions gastro-intestinales du salvarsan et du néo-salvarsan, ils ne semblent pas constituer une particularité du luargol et ils rentrent dans le cadre pathogénique général des troubles consécutifs aux injections de produits du groupe de l'arsenobenzol.

Il y a lieu d'ajouter que l'on possède maintenant un moyen de prévenir l'apparition des réactions thérapeutiques avec la vaccination chimique dont nous parlerons pour terminer ce chapitre.

C. — LA VACCINATION CHIMIQUE ANTIRÉACTIONNELLE

M. Danysz a constaté chez les animaux que l'injection préalable d'une petite dose de luargol prévenait l'apparition de la réaction qu'on provoque chez eux avec certaines doses élevées.

Nous avons vérifié le fait chez l'homme (1), dans trois cas. Chez un intolérant de l'arsenic (914); chez un malade qui, arrivé à la dose de 0,20 de luargol, avait fait une légère crise

(1) DALIMIER, *Comptes rendus*, t. 164, 836, 21 mai 1917.

nitritoïde, et chez un tabétique cachectique qui aurait été incapable de supporter sans cela les doses de 0,05 centigrammes que nous leur injectons couramment maintenant.

La vaccination chimique consiste à introduire dans la circulation une dose de luargol inférieure à 0,03 centigrammes : la dose vaccinante est de 0,005 milligrammes à 0,02 centigrammes.

La vaccination est utilement employée en cours de traitement, lorsqu'à la suite d'une injection il s'est produit une réaction anormale ; elle permet alors de poursuivre la série en supprimant l'intolérance ; elle peut être mise aussi à profit avant le traitement chez les malades présentant des signes de probabilité de réaction (intolérants reconnus de l'arsenic, contre-indiqués de la chimiothérapie par insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, phosphaturiques, etc...). Dans ces circonstances (et on la répète autant de fois qu'il est nécessaire) on peut arriver, grâce à elle, à faire supporter le traitement partiel ou complet à des individus chez lesquels on aurait renoncé par avance à cette thérapeutique.

L'immunisation chimique contre les réactions peut être pratiquée d'ailleurs dans tous les cas, par une simple modification de la technique des injections, car elle se produit très rapidement ; au lieu de l'appliquer isolément la veille de l'injection thérapeutique, on peut la produire extemporanément en faisant passer dans la circulation, à chaque injection, la dose vaccinante sous forme des premières gouttes de la solution préparée. Il suffit d'attendre une minute ou deux, après lesquelles, l'immunité étant acquise, on peut injecter le reste du contenu de la seringue avec la lenteur convenable. Cette technique d'injection en deux temps donne les meilleurs résultats et il est infiniment désirable de la voir adopter pour tous les cas indistinctement.

Ce procédé si simple de vaccination chimique contre les réactions thérapeutiques rappelle la technique des injections antianaphylactiques subintrantes de Besredka pour les sérums animaux.

Il semble même, si l'on en croit les observations faites chez les animaux, que la vaccination chimique pourrait être utilement mise à profit dans le traitement des réactions déclarées,

tout comme l'adrénaline, adoptée depuis Milian dans ce but. Toutefois nous n'avons pas eu, jusqu'ici, faute de réactions, l'occasion de vérifier le fait chez l'homme.

Quoi qu'il en soit, il ressort de ces faits que l'explication pathogénique des réactions que nous avons résumée plus haut, d'après M. Danysz, reçoit de cette méthode vaccinale chimique une confirmation intéressante et que, désormais, grâce aux petites doses thérapeutiques du luargol qui normalement évitent toute réaction, grâce à la vaccination qui pare aux cas exceptionnels d'intolérance, la chimiothérapie de la syphilis et des parasitoses se présente avec une sécurité jusque-là inconnue et un champ d'application agrandi.

CONCLUSIONS

1° L'action du luargol sur les tréponèmes, ainsi que sur les lésions causées par ces parasites, est plus élective, plus spécifique que celle de l'arsenobenzol. Au point de vue de la réaction de fixation, on obtient dans les cas de syphilis primaire et secondaire des résultats équivalents avec 1 gr. 50 à 2 grammes de luargol et avec 2 à 3 grammes d'arsenobenzol; de sorte que, en employant les deux produits à doses égales (ce qui est très possible), on peut obtenir une proportion de guérison plus grande avec le premier.

2° L'étude comparée du taux de l'arsenic dans ces différents produits prouve que l'augmentation du pouvoir parasiticide du luargol provient de l'addition du bromure d'argent et de l'antimoine.

3° Le luargol se prête à la réalisation d'une vaccination chimique antiréactionnelle très active. L'immunisation chimique de l'organisme, normalement inutile, a l'avantage de parer aux intolérances exceptionnelles qui peuvent se manifester et de reculer les limites des contre-indications classiques de la chimiothérapie.

CONTRIBUTION

A L'ÉTIOLOGIE DES DIARRHÉES DES NOURRISSONS

par M^{lle} TSIKLINSKY,

de l'Institut bactériologique de l'Université de Moscou.

On peut dire qu'on est à peu près d'accord, à l'heure présente, sur les causes principales des gastro-entérites des enfants, au cours de la première année de leur existence.

Ces maladies ont leur cause : 1° dans la qualité et la quantité non appropriées de la nourriture donnée à l'enfant, quand il est au sein ou surtout quand il est nourri artificiellement; 2° dans une infection de l'intestin.

Dans cet article, je ne m'arrêterai qu'aux maladies, dues à cette dernière cause, aux gastro-entérites infectieuses des nourrissons, dont l'étiologie attire de plus en plus, dans ces derniers temps, l'attention des pédiatres-cliniciens, ainsi que des bactériologistes.

Il fut un temps où on niait le rôle étiologique de l'infection dans les gastro-entérites des nourrissons. On ne voulait voir la cause de ces maladies que dans les facteurs purement extérieurs, par exemple, l'influence de la forte chaleur; actuellement encore il existe des auteurs qui attribuent le choléra infantile et, en général, les cas graves des gastro-entérites à l'insolation (Rietchel, Finkelstein, Meinart et d'autres); mais ces opinions sont loin d'être la majorité et, à présent, non seulement les bactériologistes, mais aussi les pédiatres-cliniciens admettent qu'il y a un groupe de diarrhées infantiles ayant pour cause l'infection de l'intestin.

Le revirement de doctrine qui s'est produit dans cette question est étroitement lié aux observations bactériologiques et cliniques faites par différents auteurs pendant les quinze ou vingt dernières années sur les diarrhées infantiles estivales.

Comme on le sait, la flore intestinale normale de l'enfant au sein pendant la première année de sa vie est remarquable par sa grande uniformité. Le microbe qui prédomine de beaucoup dans la flore du canal intestinal de l'enfant à cette époque est le *Bac. bifidus* Tissier, auquel viennent se joindre le *Bac. coli communis*, le *Bac. lactis aerogenes*, l'*Enterococcus* et les *Bac. acidophilus*. En outre, il a été démontré que cette flore ne participe pas activement à la digestion, mais n'apparaît, surtout le *Bac. bifidus*, que comme un antagoniste actif des bactéries de putréfaction. Cette flore protège par cela même l'intestin contre les maladies infectieuses, provoquées par l'activité de ces bactéries. Le passage de la nutrition au sein à l'alimentation mixte s'accompagne du peuplement de l'intestin par divers microbes : le *Bac. bifidus* cède la place aux autres microbes, et ainsi disparaît la protection normale, mentionnée plus haut contre l'invasion des microbes étrangers. L'idée que la pénétration dans le canal intestinal de l'enfant de microbes agissant défavorablement peut provoquer une maladie spécifique de l'intestin a été avancée pour la première fois par Escherich dans sa monographie, parue en 1886. D'après Escherich, ce sont, d'un côté, les Streptocoques, qui peuvent être les agents pathogènes des infections intestinales de l'enfant et, d'un autre, tout un groupe de bacilles se colorant au Gram (Blaubacilliose).

D'autres auteurs attribuaient l'étiologie de ces maladies au *Bac. coli communis*, devenu virulent, ou bien au *Bac. pyocyaneus*, *Bac. perfringens*, etc. L'étude de cette question ne faisait que de lents progrès, et le rôle des microbes dans l'étiologie des infections intestinales de l'enfant restait toujours obscur. Les arguments en faveur de ce rôle des microbes n'avaient pas de base suffisamment solide jusqu'à l'époque où, sur tout ce problème intéressant, fut projetée une nouvelle lumière par les travaux personnels de M. Metchnikoff et par les travaux sortis dernièrement de son laboratoire. Les recherches de M. Metchnikoff sur cette question sont en rapport direct avec ses travaux sur le rôle physiologique des microbes du canal intestinal de l'homme et des animaux elles firent naître chez lui, comme on sait, la conviction ; que les microbes non seulement ne sont pas indispensables à la vie de l'orga-

nisme, mais que, tout au contraire, ils apparaissent quelquefois comme très nuisibles. Il est tout naturel que la question spéciale du rôle des microbes dans les diarrhées infantiles soit entrée d'elle-même dans le programme général des recherches concernant le problème du rôle des microbes intestinaux chez l'homme et chez les animaux. M. Metchnikoff, à l'aide de toute une série de recherches et d'observations sur les épidémies de diarrhée infantile, a démontré péremptoirement non seulement leur origine microbienne, mais a établi en outre ce fait important, que c'est au *Proteus vulgaris* qu'appartient le rôle principal dans l'étiologie des diarrhées des nourrissons et surtout dans les cas de choléra infantile. M. Metchnikoff a isolé ce dernier microbe de 93 p. 400 des 228 cas examinés; de plus il a pu provoquer le tableau typique des diarrhées infantiles chez les chimpanzés et les jeunes lapins à la nourriture desquels on avait mélangé des excréments des enfants malades.

M. Metchnikoff, désirant savoir dans quelle mesure les gastro-entérites infantiles ont la même cause dans d'autres villes que Paris, avait chargé M. Alexandre Bertrand de faire des recherches à Londres pendant l'épidémie estivale de 1913. Or, le *Bac. proteus vulgaris* a été isolé dans tous les cas de diarrhée observés, qui furent au nombre de 55, tandis qu'il ne fut trouvé que 2 fois sur 24 cas normaux examinés. Au mois de mai 1913, MM. Gildemeister et Baerthlein rendaient compte des résultats de leurs recherches bactériologiques pendant l'épidémie de diarrhée des nourrissons à Berlin : le *Proteus vulgaris* fut isolé dans 31 p. 400 de tous les cas examinés, alors que sa présence ne fut décelée que 9 fois chez les enfants sains. Il résulte donc de ces dernières recherches, que le rôle important de ce microbe dans les entérites infectieuses est confirmé pour les épidémies qui s'étaient produites dans des endroits différents. Se basant sur ses toutes dernières expériences, M. Metchnikoff incline à conclure que c'est fréquemment en symbiose avec d'autres microbes que le *Proteus vulgaris* provoque l'infection, soit avec le *Bac. perfringens*, soit avec les Sarcines, soit même avec d'autres microbes. On peut trouver une confirmation intéressante de cette manière de voir dans un article d'Albert

Berthelot. Cet auteur a réussi à provoquer un cas grave de gastro-entérite chez les rats nourris au lait, en leur faisant ingérer un mélange de cultures de *Proteus vulgaris* et de *Bac. aminophilus*, tandis que les cultures pures de ces microbes, ingérées séparément, ne provoquèrent pas cette maladie.

..

RECHERCHES PERSONNELLES.

Le but immédiat de mes recherches était d'étudier avec quelle fréquence le *Proteus vulgaris*, si répandu dans les cas de choléra infantile et en général dans les épidémies de gastro-entérite à Paris et à Londres, se rencontre dans les mêmes maladies à Moscou.

J'ai examiné 26 cas de gastro-entérite pendant l'épidémie de Moscou de 1910, 32 cas en juillet 1912 et 12 cas au printemps de l'année 1913. Il faut ajouter encore 8 cas de gastro-entérite, qui ont été soumis à mon examen par M. Metchnikoff au cours de mon séjour à Paris pendant l'été 1911, soit au total 78 cas. Tous les cas étudiés provenaient d'enfants nourris au biberon ou ayant une alimentation mixte (sein et biberon). Il n'y avait que 2 cas d'enfants malades nourris exclusivement au sein. Tous les cas (documents et matières) m'ont été fournis par les D^{rs} Langovoï, Luntz et Jakovlev. J'ai étudié en outre la flore intestinale de 40 enfants *bien portants*, nourris au sein ou au régime mixte. Grâce à l'obligeance du D^r Saïtzev j'ai pu avoir les matières à examiner durant les diverses saisons. Ces matières provenaient de la maison d'accouchement de Lépechine à Moscou. J'adresse à cette occasion mes sincères remerciements à tous mes collègues susnommés.

Voici comment on a procédé chaque fois pour obtenir les excréments : on a introduit un petit tube en verre stérilisé, large de 1/2 centimètre, dans le rectum ; conséquemment ce tube se remplissait rapidement d'une quantité considérable de fèces, après quoi, dans le but de bien conserver et de pouvoir transporter dans les meilleures conditions la matière prélevée, on plaçait le petit tube dans un tube à essai stérilisé.

Des recherches ont été faites et sur les matières fécales, prises dans les cas de choléra infantile et, en général, dans les cas de gastro-entérite graves ou bénins. Les excréments obtenus étaient en partie de couleur jaune, presque de la couleur normale, en partie blanchâtres ou gris-vert, quelquefois vert éclatant : les excréments contenaient parfois une grande quantité de liquide d'aspect aqueux surnageant au-dessus d'une couche solide immédiatement après l'extraction du tube du rectum. On a observé quelquefois dans la partie liquide des flocons blancs ; dans certains cas, on a constaté la présence d'un peu de mucus, de traces de sang ou de pus.

*
* *

MÉTHODE GÉNÉRALE DE RECHERCHES.

Immédiatement après avoir reçu les matières fécales, on procédait à leur examen bactériologique ou bactérioscopique. On s'est toujours servi de la méthode de Gram avec la fuchsine complémentaire pour la coloration des préparations étalées. Quant à l'examen bactériologique, bien que mon but immédiat fût d'isoler le *Proteus vulgaris*, j'ai isolé néanmoins d'autres bactéries, que je rencontrais dans les excréments examinés. Pour chaque cas étudié on procédait à l'isolement des bactéries aérobies et anaérobies. Pour ces derniers on se servait habituellement de la méthode de Veillon (dilution graduelle de la semence dans des tubes avec de la gélose sucrée profonde). On procédait aussi spécialement à l'isolement du *Bac. perfringens*, à cause de sa virulence et de sa toxicité bien connues, ainsi qu'il suit : ensemencement d'une parcelle de déjections dans un tube de lait, ébullition pendant une minute, puis chasse de l'air et son remplacement par l'hydrogène, après quoi on portait le tube à 37°. Dans les cas de présence de *Bac. perfringens* on le découvrait déjà au bout de vingt-quatre heures, grâce à la coagulation caractéristique du lait. Quant aux microbes aérobies, on les étudiait en ensemençant les excréments dans divers milieux nutritifs : sur des boîtes de Petri et tubes de gélose inclinée, dans la gélatine par piqûres, dans du lait, sur le milieu de Drigalsky-Conradi et

dans quelques autres milieux spéciaux. Dans le but d'isoler les bactéries sporulées, on chauffait préalablement la semence pendant une heure à 80° pour tuer les formes végétatives et on pratiquait ensuite l'ensemencement. Pour l'isolement du *Proteus vulgaris*, on se servait chaque fois simultanément de deux méthodes : 1° on ensemençait une parcelle de fèces dans la gélatine par piqûre et un à deux jours après on en coulait des plaques avec la partie liquéfiée de la gélatine. Dans les cas où le *Proteus vulgaris* existe, on ne manque pas de déceler ses colonies caractéristiques ; 2° on ensemençait une parcelle de matière fécale dans la profondeur du tube de gélose inclinée, dans de l'eau de condensation ; le lendemain, on remarque le développement abondant du *Proteus vulgaris* couvrant toute la surface de la gélose jusqu'au sommet d'un enduit bleuâtre. Bien que la première méthode ne soit pas si rapide que la seconde, elle est plus sûre et permet d'isoler le *Proteus vulgaris* dans des cas où la seconde méthode est impuissante à le révéler ; ce microbe, en effet, refuse parfois de s'étaler le long de toute la surface du milieu nutritif sous la forme de cet enduit caractéristique. Dans les cas où l'on cherche le *Proteus vulgaris* sur les plaques de Petri, ensemençées directement avec des fèces, on le voit parfois apparaître aussi sous les aspects très caractéristiques suivants : il s'étale sur une étendue plus ou moins grande, en forme de larges zones bleuâtres, ou bien il apparaît comme un nuage bleu autour des colonies d'autres microbes, poussés aussi sur la même plaque. Dans tous ces cas, il est très aisé de déceler le *Proteus* et de l'isoler en culture pure.

* *

RÉSULTATS DES RECHERCHES MICROSCOPIQUES.

Les résultats microscopiques des recherches sur les excréments dans tous les cas de diarrhée, étudiés par moi, montrent que la flore intestinale d'un enfant malade diffère sensiblement de la normale et contient des espèces bactériennes, qu'on ne trouve pas dans l'intestin d'un enfant bien portant. De plus, en comparant les tableaux microscopiques provenant

de cas observés par moi, à Moscou et à Paris, j'ai pu constater leur grande analogie et me persuader que la différence de pays, de nation, de climat ne s'est manifestée ni à l'examen microscopique, ni à l'examen bactériologique des fèces.

Je signalerai ici (pl. VIII) quelques-uns des aspects microscopiques que j'ai rencontrés le plus souvent en étudiant les frottils colorés des fèces d'enfants malades. En même temps, pour permettre la comparaison, je reproduirai les aspects microscopiques des excréments d'un enfant bien portant.

FIG. 1. — Flore intestinale normale de l'enfant au sein. Présence presque exclusive de *Bac. bifidus*.

FIG. 2. — Augmentation marquée des bactéries ne se colorant pas au Gram, mais le *Bac. bifidus* prédomine encore. C'est probablement le stade initial de la maladie.

FIG. 3. — Le *Bac. bifidus* est à peine visible, le nombre des coccobacilles, colorés à la fuchsine, a beaucoup augmenté; ces coccobacilles sont de grandeur différente : on constate des amas, renfermant des individus assez volumineux et d'autres amas en renfermant de très petits.

FIG. 4. — La préparation présente un tableau bigarré; celui-ci contient un grand nombre de bactéries très diverses, qu'on ne voit pas dans l'intestin à l'état normal : des bâtonnets de grandeur et de forme différente, prenant ou non le Gram, bâtonnets avec une spore ovale à leur extrémité et des cocci. Le *Bac. bifidus* ne se rencontre presque pas dans la préparation; on n'en voit que des exemplaires isolés, qui offrent des formes d'involution.

FIG. 5. — Le *Bac. bifidus* est présent, mais en diminution très prononcée; une quantité considérable de cocci pyogènes, colorés au Gram, un certain nombre de leucocytes, par endroit des coccobacilles, colorés par la fuchsine, de gros diplococcus colorés au Gram, très caractéristiques des excréments dans les diarrhées infantiles.

FIG. 6. — Le *Bac. bifidus* est absent; on ne le remarque pas. Le nombre de coccobacilles colorés en rose a beaucoup augmenté. Ces derniers sont disposés en agglomération irrégulière, ou tous les individus sont étroitement serrés. Ces coccobacilles sont un peu plus gros que ceux que l'on rencontre habituellement dans les excréments des enfants; quelques individus ne sont colorés que sur les bords; on trouve, de plus, une petite quantité de cocci et des exemplaires isolés de bâtonnets prenant ou non le Gram. Il y a dans la préparation des espaces vides de bactéries.

FIG. 7. — Dans cette préparation on ne voit que des bactéries, colorées au bleu foncé au Gram (« *Blaubacillose* » d'après Escherich). Ce sont les bacilles, qui prédominent; ils sont aux bouts carrés ou arrondis, longs ou courts; un petit nombre de cocci; le *Bac. bifidus* est assez nombreux; on en rencontre des formes ramifiées aux extrémités; on ne rencontre que rarement les coccobacilles, colorés en rose.

FIG. 8. — Le *Bac. bifidus* est sensiblement diminué; on voit des bacilles, colorés au Gram et à la fuchsine, un certain nombre de cocci pyogènes, des levures ou plutôt de l'Oïdium.

.

RÉSULTATS OBTENUS DANS L'ISOLEMENT DES CULTURES PURES.

I. *Microbes ne se colorant pas par le Gram.* — D'accord avec les recherches de Metchnikoff, dont il est parlé ci-dessus, l'isolement des cultures pures des fèces des enfants malades nous permet de conclure que le *Proteus vulgaris* y est observé beaucoup plus fréquemment que les autres espèces microbiennes; il a été isolé dans 63 p. 100 des cas étudiés. Il a été très abondant dans certains cas, de sorte qu'on a pu très facilement l'isoler au bout de 24 heures en culture pure ou presque pure; dans d'autres cas sa présence n'était pas si manifeste, et il a fallu 48 heures et même quelques jours pour le déceler, mais dans tous les cas les cultures du *Proteus vulgaris* se distinguaient par une virulence et une toxicité extrêmes. Inoculé sous la peau du cobaye ou du lapin dans la quantité de 1/4-1/2 c.c. de culture en bouillon il les tue infailliblement au bout de 24-36 heures. L'autopsie révèle une hémorragie dans le tissu sous-cutané, un exsudat dans le péritoine et une pullulation abondante du *Proteus vulgaris* dans tous les organes. L'inoculation de la culture, tuée par un chauffage à 60° pendant deux heures, amenait également la mort rapide des animaux. En présence de ces résultats il a paru très intéressant d'examiner si le *Proteus vulgaris* se rencontre souvent dans l'intestin des enfants bien portants, et quel est alors le degré de sa virulence. Metchnikoff et d'autres auteurs ont constaté que le *Bac. proteus* peut se trouver dans un certain nombre de cas dans l'intestin normal des nourrissons. Sur 40 échantillons de fèces examinés par moi dans ce but, le *Proteus vulgaris* a été isolé 8 fois, soit 20 p. 100. Il s'agissait d'enfants de différents âges, de quelques jours à un an, nourris au sein ou au régime mixte. Il est remarquable que, dans tous ces cas, les cultures du *Bac. proteus vulgaris* étaient dépourvues de virulence et ne provoquèrent aucun phénomène morbide à la suite de l'injection sous la peau. Il est vrai que, sur 8 lapins qui servirent l'expérience, deux maigriront; mais ils se rétablirent complètement au bout de quelques jours.

En regard des résultats que je viens de mentionner, il est peut-être intéressant de citer les expériences que j'ai faites avec le *Bac. proteus vulgaris*, isolé du canal intestinal des musaraignes. Ce microbe a été trouvé dans 80 p. 100 des cas examinés chez ces animaux. Inoculées sous la peau et dans le péritoine des cobayes et des lapins, les cultures de ce microbe, très typiques sous tous les autres rapports, étaient complètement dépourvues de virulence. On peut donc en conclure que, dans le canal intestinal de l'homme et des animaux, peuvent exister des races de *Proteus vulgaris*, dépourvues de virulence, affaiblies peut-être par des conditions de symbiose trouvées par elles dans un organisme donné.

Parmi les microbes ne prenant pas le Gram, après le *Bac. proteus vulgaris*, mais bien plus rarement, j'ai isolé quelques espèces du groupe coli-typhus, donnant des colonies bleues sur le milieu Drigalski-Conradi, et notamment 3 fois le bac. de Morgan (épidémie de 1911) et deux fois le bac. dysentérique de Flexner (épidémie de 1912). Le bac. pyocyanique n'a été trouvé que deux fois. Parmi les colonies rouges ayant poussé sur le milieu de Drigalski-Conradi, nous avons isolé quelques variétés du *Bac. coli communis*; l'une d'elles mérite d'attirer attention à cause de ses caractères morphologiques, notamment ceux-ci; ses colonies se distinguaient, examinées à la loupe, par une structure particulière : homogènes au centre et dans la plus grande partie de la colonie, elles devenaient striées sur les bords; cependant la partie striée ne s'étendait pas régulièrement autour de la colonie, mais apparaissait seulement par endroits, comme si la masse striée sortait du dessous de la colonie. Ce tableau donnait l'impression de deux espèces de microbes, dont les colonies, liées étroitement ensemble, avaient poussé sans se séparer, pendant qu'on ensemait l'émulsion des fèces en dilutions successives sur les boîtes de Petri. L'examen microscopique de ces deux parties de colonies ne faisait, semblait-il, que confirmer cette supposition : en effet, le frottis de la partie homogène représentait des coccobacilles, qui ne se distinguaient en rien du colibacille ordinaire; la préparation faite avec la partie striée révélait, au contraire, de gros bâtonnets, parmi lesquels on observait parfois de longs filaments, amincis aux bords et considérablement plus épais dans leur partie cen-

trale; un grand nombre de ces bâtonnets étaient plus colorés dans leur partie centrale, tandis que les bouts restaient d'un rose pâle. Les tentatives faites pour séparer ces deux espèces restèrent d'abord sans succès, car on voyait apparaître toujours le même genre de colonies, où prédominaient le plus souvent les colonies homogènes. A la longue, en prélevant prudemment au bord de la colonie une parcelle striée et en prenant soin de ne pas toucher à sa partie homogène, on parvenait à obtenir sur une plaque de Petri deux espèces de colonies : les unes composées de longs et gros bâtonnets et ayant l'aspect strié, et les autres homogènes, composées de courts cocco-bacilles (1).

L'ensemencement en strie, fait avec ces colonies sur la gélose inclinée, donnait respectivement un enduit homogène et un enduit strié. Cette sélection n'était cependant que passagère, et dans les ensemencements ultérieurs on constatait la tendance du microbe étudié à donner simultanément les deux formes de bâtonnets en question avec prédominance des formes courtes. On observait en outre ce fait curieux : lorsque au bout de deux ou trois jours on examinait de nouveau au microscope contenant la culture striée, le tableau était tout autre; on ne trouvait que des formes courtes, sans qu'on pût s'expliquer la cause de ce changement. Nous avons ici un cas intéressant de variation morphologique bien distinct, mais en même temps très peu stable. L'étude de ce microbe polymorphe démontra que, d'après ses propriétés physiologiques, il appartient au type du *Bac. coli communis* B., d'après la classification de Jensen; il provoque, en effet, la fermentation énergique du lactose avec développement de gaz, ainsi que du maltose et du dextrose, mais ne digère pas le saccharose. La variété striée avait cette propriété à un degré plus actif. Ce microbe était très pathogène pour les animaux et tuait le lapin en 23 à 36 heures à la suite de l'inoculation sous-cutanée d'un quart de centimètre cube de la culture en bouillon : la mort survenait quelquefois avant les 24 heures; à l'autopsie on constatait un exsudat sanguinolent dans le péritoine, une con-

(1) Le fait a une grande analogie avec ce qu'a observé M. Barthlein dans des colonies d'un microbe du groupe des paratyphiques (*Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundh.*, décembre 1913, p. 631).

gestion des intestins gros et grêle, une pullulation abondante de ce microbe dans le sang et dans les organes; la rate n'était pas augmentée.

II. *Microbes se colorant par le Gram.* — A part le *Bac. bifidus*, que nous avons trouvé presque toujours, nous avons isolé très souvent les acidophiles; ensuite le *Bac. perfringens*, 8 fois; le *Bac. mesentericus*, 2 fois; le *Bac. mycoides* Flügge, 6 fois; ainsi qu'assez souvent de petits bâtonnets du groupe de bacilles pseudo-diphthériques; nous avons isolé ensuite les sarcines, les *Staphylococcus*, les *Streptococcus*, les levures et les *Oïdium*.

*
* *

EXPÉRIENCES SUR L'ALIMENTATION DES LAPINS AVEC LES CULTURES MICROBIENNES.

Il était intéressant de vérifier par l'expérience, s'il est possible de provoquer un tableau typique des diarrhées infantiles chez les animaux en leur introduisant *per os*, avec la nourriture, les cultures pures des microbes isolés par nous des gastro-entérites infectieuses et celles du *Bac. proteus vulgaris* en particulier. La réalisation de telles expériences me paraissait d'autant plus intéressante que Bahr n'avait obtenu que des résultats négatifs à la suite de l'introduction *per os* de cultures pures de microbes, isolés par lui dans des cas de gastro-entérites infantiles. Cela résultait d'un travail intéressant qu'il publia dans ces derniers temps. Il est vrai qu'il n'avait expérimenté que sur des lapins et des cobayes adultes; on pouvait donc supposer qu'ils ne se montreraient relativement que peu sensibles à l'infection par la voie intestinale, — c'est pour cela que je me suis arrêtée sur des lapins à la mamelle. Ces petits lapins, au nombre de 14, appartenaient à trois nichées.

N'ayant pas la possibilité d'expérimenter sur un nombre considérable d'animaux, je me suis bornée à la réalisation des expériences avec les cultures de deux microbes: celles du *Bac. proteus vulgaris* et du *Bac. coli* B, décrites plus haut. Tous les lapins, sauf deux témoins, recevaient *per os* une émulsion de cultures des microbes mentionnés avec du lait

bouilli et dans des conditions absolument identiques. On les alimentait très abondamment à deux ou trois reprises par jour. On se servait de cultures sur de la gélose et dans du bouillon. Six lapins n'ont reçu que le *Proteus vulgaris*; deux, le *Bac. coli* B et quatre un mélange de culture de *Proteus vulgaris* et de *Bac. coli* B. Les résultats de ces expériences sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Nom des microbes	<i>B. proteus</i>	<i>B. coli</i> B	<i>B. proteus</i> + <i>B. coli</i> B
Nombre total de lapins . . .	6	2	4
Nombre des lapins morts . .	2	0	3
Nombre de lapins morts 0/0.	33	0	75

De ce tableau ressort évidemment non seulement la virulence du *Bac. proteus vulgaris*, mais, de plus, l'augmentation de cette virulence à la suite de la symbiose de ce microbe avec le *Bac. coli*.

Les lapins ont péri le 5^e jour après l'introduction de l'agent infectieux; pendant ce temps ils diminuaient de poids, et dans la dernière période de la maladie on observait chez eux la diarrhée. L'autopsie révéla une forte infection et des phénomènes d'intoxication chez tous les lapins morts : exsudat dans le péritoine, congestion de la muqueuse des intestins gros et grêle; ces derniers étaient remplis d'un liquide jaunâtre. Les préparations microscopiques, faites avec le contenu de leur intestin, démontrèrent la présence presque exclusive des coccobacilles, ne prenant pas le Gram. L'ensemencement d'une anse de platine de ce contenu liquide de l'intestin sur des boîtes de Petri, ainsi que sur de la gélose inclinée, démontra le lendemain la croissance abondante et presque exclusive du *Bac. proteus vulgaris*. Dans les cas où l'on faisait ingérer aux lapins le mélange des deux cultures ci-dessus mentionnées, on pouvait constater dans le contenu intestinal, ainsi que dans les excréments de ces animaux, la présence des deux microbes, mais le *Bac. coli* B n'était jamais aussi abondant que le *Proteus vulgaris*. Les mêmes microbes ont pu être décelés chez les animaux morts à l'examen microscopique et bactériologique de l'exsudat, des organes et du sang de cœur. Il n'y eut qu'un cas d'infection mixte où les microbes ingérés ne furent décelés que dans l'intestin. Quant aux lapins, qui n'ont pas péri à la suite de l'alimentation infectée, ils ne présentaient aucun symptôme de

malaise; ils étaient gais et avaient augmenté de poids, comme les témoins, malgré les quantités considérables de microbes ingérés. Ce phénomène démontre l'influence des particularités individuelles des animaux, influence dont la nature n'est pas encore élucidée. Il est possible que nous soyons ici en présence du fait de l'influence des microbes antagonistes, ainsi que cela a été signalé par M. Metchnikoff dans l'étude de l'étiologie du choléra asiatique. Il est intéressant de noter que tous les lapins qui avaient survécu à la suite de l'ingestion de cultures microbiennes ont ensuite péri rapidement (au bout de 1-2 jours) après l'injection sous la peau de ces mêmes microbes en quantité insignifiante (1/4 de c. c. d'une culture en bouillon). Dans ce cas le tableau anatomo-pathologique, observé à l'autopsie, rappelait complètement celui qu'on avait observé chez les lapins morts à la suite de l'introduction des microbes, *per os*.

On a procédé à une autre série d'expériences tout analogues à la première sur de jeunes lapins, mais non à la mamelle, âgés d'un mois à peu près et pesant 400-450 grammes. Ils étaient au nombre de 8; sur ce nombre quatre ont été soumis à l'alimentation avec le *Bac. proteus vulgaris* seul, et quatre autres avec le mélange du *Bac. proteus vulgaris* avec le *Bac. coli* B. Il n'en périt qu'un seul, nourri avec le mélange des cultures, le 5^e jour; il présentait des signes de diarrhée; ses pattes de derrière étaient souillées de matière fécale; en outre, on observait autour de la bouche et du nez des signes d'écoulement de sang. L'autopsie révéla le même tableau que celui observé chez les lapins à la mamelle. L'examen bactérioscopique et bactériologique du contenu intestinal et du sang démontra la présence en quantité considérable du *Bac. proteus vulgaris*. Les sept autres lapins ne présentaient aucun signe de malaise et avaient augmenté de poids, mais dès qu'ils eurent reçu les mêmes cultures microbiennes, en injection, ils périrent rapidement, en présentant tous les phénomènes habituels d'intoxication et d'infection, propres aux microbes en question.

Dans les tableaux ci-joints j'indique quelques exemples des documents que j'ai reçus, en même temps que les matières à examiner.

ÉPIDÉMIE DE 1910

N ^{os} des observations	ALIMENTATION	AGE en MOIS	DEGRÉ DE LA MALADIE	JOUR de la MALADIE	ISSUE de la MALADIE	MICROBES ISOLÉS
1	Biberon.	9	Cas moyen. Diarrhée, 9 à 10 fois par jour.	2 ^e	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> .
2	»	4	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	3	Mort.	<i>Bac. lactis aerogenes</i> . <i>Proteus vulgaris</i> , en abondance.
3	Régime mixte (biberon et sein).	10	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	2	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> .
4	Biberon.	7	Cas bénin. Diarrhée, 3 à 4 fois par jour.	2	»	<i>Streptococcus</i> . <i>Staphylococcus aureus</i> .
5	Régime mixte (biberon et sein).	5	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	4	Mort.	<i>Proteus vulgaris</i> . <i>Bac. mesentericus</i> .
6	»	8	Cas bénin. Diarrhée, 5 à 6 fois par jour.	2	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> .
7	»	11	Cas bénin. Diarrhée, 3 à 4 fois par jour.	2	»	<i>Streptococcus</i> . <i>Staphylococcus</i> .
8	»	9	Cas moyen. Diarrhée, 10 à 12 fois par jour.	3	»	<i>Proteus vulgaris</i> .
9	»	4	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	3	»	<i>Proteus vulgaris</i> .
10	Biberon.	4	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	3	Mort.	Bacille de Morgan. <i>Bac. perfringens</i> .
11	Régime mixte (biberon et sein).	10	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	2	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> .
12	Biberon.	7	Cas bénin. Diarrhée, 3 à 4 fois par jour.	2	»	<i>Proteus vulgaris</i> .
13	Régime mixte (biberon et sein).	5	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	4	Mort.	<i>Proteus vulgaris</i> . <i>Bac. mycoides</i> Flügge.

ÉPIDÉMIE DE 1911

ÉTIOLOGIE DES DIARRHÉES DES NOURRISSONS

531

N°s des observations	ALIMENTATION	AGE en MOIS	DEGRÉ DE LA MALADIE	JOUR de la MALADIE	ISSUE de la MALADIE	MICROBES ISOLÉS
1	Biberon.	12	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	3°	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bac. coli</i> B.
2	Régime mixte (biberon et sein).	11	Cas moyen. Diarrhée, 15 fois par jour.	1	"	<i>Proteus vulgaris</i> .
3	"	10	Cas très grave	3	Mort.	Bacille de Morgan, <i>Bac. mesentericus</i> .
4	Biberon.	7	Cas moyen. Diarrhée, 10 à 12 fois par jour.	3	Guérison.	<i>Bac. perfringens</i> , <i>Sarcina</i> .
5	"	12	Cas moyen. Diarrhée, 4 à 10 fois par jour.	2	"	<i>Shapilococcus</i> , <i>Shapilococcus aureus</i> .
6	Régime mixte (biberon et sein).	3	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	4	Mort.	<i>Proteus vulgaris</i> , Bacille de Morgan.
7	"	11	Cas bénin. Diarrhée, 3 à 4 fois par jour.	3	Guérison.	<i>Bac. pyocyaneus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> .
8	"	6	Cas bénin. Diarrhée, 5 à 6 fois par jour.	5	"	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Sarcina</i> .
9	"	4	Cas moyen. Diarrhée, 7 à 8 fois par jour.	2	"	<i>Bac. perfringens</i> , <i>Bac. mesentericus</i> .
10	"	8	Cas grave.	4	Mort.	<i>Proteus vulgaris</i> , en abondance.
11	"	12	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	4	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Shapilococcus</i> .
12	"	8	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	4	"	<i>Proteus vulgaris</i> , en abondance.
13	"	8	Cas moyen. Diarrhée, 6 à 7 fois par jour.	3	"	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bac. lactis aerogenes</i> .
14	"	1	Cas grave.. . . .	4	"	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bac. coli</i> B.

ÉPIDÉMIE DE 1912

N ^{os} des observations	ALIMENTATION	AGE en MOIS	DEGRÉ DE LA MALADIE	JOUR de la MALADIE	ISSUE de la MALADIE	MICROBES ISOLÉS
1	Régime mixte (biberon et sein.)	6	Cas moyen. Diarrhée, 5 à 6 fois par jour.	2 ^e	Guérison.	<i>Proteus vulgaris</i> ,
2	"	8	Cas grave. Diarrhée, 15 à 20 fois par jour.	3	"	<i>Odium albicans</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , en abondance,
3	"	9	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	4	"	<i>Sarcina flava</i> , <i>Proteus vulgaris</i> ,
4	"	8	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	3	"	<i>Bac. coli</i> B.
5	"	11	Cas bénin	2	"	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bac. dysenter. Flexner</i> ,
6	"	11	Cas bénin	3	"	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Sarcina flava</i> , en abon- dance,
7	"	11	Cas moyen. Diarrhée, 10 à 12 fois par jour.	4	"	<i>Proteus vulgaris</i> .
8	"	6	Cas moyen. Diarrhée, 8 à 10 fois par jour.	2	"	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bac. perfringens</i> , <i>Proteus vulgaris</i> ,
9	"	3	Cas bénin. Diarrhée, 5 à 6 fois par jour.	2	"	<i>Staphylococcus</i> , <i>Bac. dysenter. Flexner</i> .
10	"	2	Cas moyen	3	"	<i>B. mycoides</i> Flügge, <i>Staphylococcus</i> , <i>Sarcina flava</i> , <i>Proteus vulgaris</i> ,
11	Sein.	3	Cas grave.	2	Mort.	<i>Proteus vulgaris</i> ,
12	"	1	Cas grave	2	Guérison.	<i>Bac. perfringens</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Bac. coli</i> B.

*
* *

RÉSUMÉ ET CONCLUSION.

En résumant les résultats des recherches ci-dessus décrites, nous voyons que, dans les 78 cas de gastro-entérites infantiles examinés, la composition normale de la flore microbienne intestinale a toujours éprouvé des changements essentiels à la suite de l'invasion des microbes étrangers. En outre, dans 65 p. 100 des cas, on a isolé le *Proteus vulgaris*, se distinguant par des propriétés très virulentes. A côté du *Bac. proteus vulgaris*, nous avons isolé le *Bac. perfringens* dans 10 p. 100 des cas; les différents microbes pathogènes appartenaient au groupe coli-typhus dans 7 p. 100 des cas; puis, plus rarement, on rencontrait le *Bac. pyocyanique*, les Streptocoqués, les Staphylocoques, les Sarcines, les levures et les *Oïdium*. Ainsi l'opinion que le *Proteus vulgaris* joue un rôle essentiellement étiologique dans les diarrhées infantiles, opinion émise pour la première fois par M. Metchnikoff, reçoit une pleine confirmation dans nos observations. La présence simultanée dans l'intestin d'un enfant malade de plusieurs espèces microbiennes pathogènes, et surtout celle du *Proteus vulgaris*, en même temps que du *Bac. perfringens*, du *Bac. coli*, etc., démontre que le phénomène de symbiose joue un rôle important dans les gastro-entérites infectieuses. La justesse de cette opinion, émise déjà par M. Metchnikoff et confirmée par les recherches de son élève Albert Berthelot, est confirmée une fois de plus par mes expériences d'alimentation de jeunes lapins avec les cultures mélangées du *Bac. vulgaris* et du *Bac. coli* B. La présence de divers microbes pathogènes dans le canal intestinal des nourrissons pendant les diarrhées permet de supposer qu'à tous ces micro-organismes revient aussi un certain rôle, bien que peut-être secondaire, dans l'étiologie des gastro-entérites infectieuses des enfants, et que ces maladies des nourrissons peuvent être évidemment provoquées non pas exclusivement par une espèce microbienne quelconque déterminée, ni même par un groupe déterminé de microbes, mais par des bactéries très variées et surtout dans des conditions de symbiose. Et, en

réalité, de toutes les parties de l'organisme humain qui sont en contact avec le monde extérieur et qui peuvent servir de terrain au développement des microbes en général et des microbes pathogènes en particulier, c'est le canal intestinal qui présente à la fois les conditions les plus favorables et les plus variées; on comprend donc que les microbes provoquant les maladies intestinales puissent être plus variés et plus riches de formes que ceux de la membrane muqueuse des voies respiratoires, par exemple. On peut cependant noter que, de tous ces microbes, c'est le *Proteus vulgaris* qui joue le rôle le plus important dans l'étiologie de ces maladies infectieuses. Quant aux bactéries du groupe coli-typhique, qu'on rencontre chez les nourrissons, leur rôle est encore assez mal élucidé, mais, étant donné que les représentants de ce groupe provoquent chez les adultes toute une série de maladies plus ou moins graves [de l'intestin, il n'y a rien d'impossible à ce que l'organisme des nourrissons soit également accessible à leur action pathogène.

*
*
*

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

1. BAGINSKY. 1° Zur *Bac. pyocyaneus*-Infection im kindlichen Alter. *Centrbl. f. Bakteriologie*, Abt. I, Bd 47, 1907.
— 2° Ueber *Cholera infantum*. *Archiv f. Kinderheilkunde*, Bd 12, 1891.
2. BAHR. Untersuchungen über die *Ætiologie der Cholera infantum*. *Centrbl. f. Bakteriologie*, Abt. I, Originale, Bd 66, p. 335.
3. BAHR und THOMSEN. — *Ibid.*, p. 365.
4. BERTHELOT (A.). 1° Recherches sur quelques caractères du *Proteus vulgaris*. *Thèse de médecine*, 1913, Paris.
— 2° Recherches sur la flore intestinale. Nouvelles données expérimentales sur le rôle pathogène de certaines associations microbiennes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914, t. XXVIII, p. 132.
5. BERTRAND (D.-M.). Recherches sur la flore intestinale dans la diarrhée des nourrissons. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914, t. XXVIII, p. 121.
6. BOOKER. A bacteriological and anatomical study of the summer diarrhoeas of infants. *The John Hopkins Hospital Reports*, vol. VI, 1896.
7. ESCHERICH. 1° *Die Darmbakterien der Säuglinge und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung*. Stuttgart, 1886.
— 2° Epidemisch auftretende Brechfälle in Säuglings-Spitälern. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, Bd 52, 1900, p. 1.
— 3° Ueber Streptokokkenenteritis im Säuglingsalter. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, Bd 49, Heft I, p. 137.
— 4° Ueber spezifische Krankheitserregern der Säuglingdiarrhöen (Streptokokkenenteritis). *Wiener klinische Wochenschrift*, 1897.

8. FINKELSTEIN. 1^o Ueber Morbidität und Mortalität in Säuglings-Spitälern und deren Ursachen. *Zeitschr. f. Hyg.*, Bd 28, 1898.
 — 2^o Zur Ätiologie der follikul. Darmentzündungen der Kinder. *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1896.
 — 3^o Ueber alimentäres Fieber. *Ibid.*, 1909, p. 120.
 — 4^o Ueber den Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit. *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1909, p. 1377.
9. GILDEMEISTER und BAERTHELEIN. *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1913, p. 982.
10. HOROWITZ (L.). Contribution à la bactériologie et épidémiologie des entérites aiguës. (En russe.) *L'hygiène et Sanitarnee delo*, n^o 4, 1914.
11. JENSEN. Kälberruhr. *Kolle und Wassermann Handbuch der pathog. Microorgan.*, Aufl. 2, 1913, Bd 6, p. 121.
12. LESAGE. 1^o De la dyspepsie et de la diarrhée verte des enfants du premier âge. *Rev. de Méd.*, 1880, n^o 1, 1887, n^o 12.
 — 2^o Du bacille de la diarrhée verte. *Arch. de Phys.*, 1888, n^o 21, p. 212.
13. MARFAN. Rôle des microbes dans les gastro-entérites des nourrissons, *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, I, 2 f., octobre 1899, p. 27.
14. MEYER (L.). Die Morbidität und Mortalität der Säuglinge im Sommer. *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1911, n^o 45, p. 2090.
15. METCHNIKOFF. 1^o Recherches sur les diarrhées des nourrissons. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1909, t. LXII, p. 326.
 — 2^o Étude sur la flore intestinale (quatrième mémoire). Les diarrhées des nourrissons. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1913, p. 89.
 — 3^o Recherches sur le choléra et les vibrions. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 403 et 562; 1894, p. 257 et 529.
16. MORGAN. 1^o *British medic. Journal*, 1906-1907.
 — 2^o *Proceedings of the Royal Soc. of Med.*, 1909.
17. MORO. 1^o Ueber die nach Gram färbbaren Bacillen des Säuglingsstuhles. *Wiener klinische Wochenschr.*, 1900, n^o 5.
 — 2^o Ueber den *Bac. acidophilus n. spec.* *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, 1900, Bd 52, p. 38.
18. RIMPAU. Bakteriologische Befunde bei Untersuchungen darmkranker Kinder. *Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundh.*, 1911, Bd 38, Heft 3, p. 384.
19. RITSCHEL. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, sept. 1913, p. 312.
20. SPIEGELBERG. Ein weiterer Beitrag zur Streptokokkenenteritis im Säuglingsalter. *Centrbl. f. Bakteriologie*, Bd 24, Abt. I, 1898.
21. SCHUMBURG.. Wurstvergiftung. *Zeitschrift f. Hyg.*, 1902, Bd 41, p. 184.
22. TISSIER. 1^o Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique des nourrissons. *Thèse de Paris*, 1900.
 — 2^o Étude d'une variété d'infection intestinale chez les nourrissons. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1905, p. 190 et 273.
 — 3^o *Tribune médicale*, 1906, p. 117.
23. VINCENT. Rôle pathogène du *Proteus* dans les infections alimentaires. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, t. LXII, 1909, p. 338.

LÉGENDE DE LA PLANCHE VIII

FIG. 1. — Frottis de matières fécales d'un enfant sain de deux mois, nourri au sein. *Bac. bifidus*, presque en culture pure. Coloration au Gram.

FIG. 2. — Frottis de matières fécales d'un nourrisson atteint de gastro-entérite. Développement abondant des coccobacilles (*Bac. coli communis*, *Bac. lactis aerogenes*, *Bac. proteus*). *Bac. bifidus* abondant. Coloration au Gram et à la fuchsine.

FIG. 3. — Frottis de déjections d'un nourrisson atteint de gastro-entérite. Les coccobacilles ne prenant pas le Gram prédominent (*Bac. coli communis*, *Proteus vulgaris* en abondance). Une petite quantité de *Bac. bifidus*; on en observe des formes ramifiées au bout.

FIG. 4. — Frottis de matières fécales d'un nourrisson atteint de gastro-entérite. *Bac. bifidus* est chassé par d'autres bactéries. Coccobacilles avec une coloration inégale (*Bac. coli communis*, *Proteus vulgaris*), bacilles portant des spores, *Bac. perfringens* coloré au Gram, *Bac. acidophilus*.

FIG. 5. — Frottis de déjections d'un enfant malade de gastro-entérite. *Bac. bifidus* en petite quantité, des cocci pyogènes, *Enterococcus*, trace de pus.

FIG. 6. — Frottis de déjections d'un nourrisson malade de gastro-entérite. Pas de *Bac. bifidus*. Des bacilles, qui ne se colorent pas au Gram, prédominent (Bacille de Morgan, *Bac. coli communis*).

FIG. 7. — Frottis de déjections d'un nourrisson malade de gastro-entérite. Prédominent les bactéries prenant le Gram : « Blaubacilliose ». Une quantité considérable de *Bac. bifidus*, dont plusieurs individus sont ramifiés. *Bac. acidophilus*, *Bac. mesentericus*, *Bac. perfringens*.

FIG. 8. — Frottis de déjections d'un nourrisson malade de gastro-entérite. Quantité considérable de cocci pyogènes, *Bac. bifidus* en petite quantité, coccobacilles colorés à la fuchsine (*Bac. proteus vulgaris*, *Bac. coli communis*), levures, présence de pus.

FIG. 9. — Frottis de matières fécales d'un enfant sain nourri au biberon. Une grande variété d'espèces bactériennes, dont pas une ne prédomine; *Bac. acidophilus*, *Bac. coli communis*, *Bac. lactis aerogenes*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bac. bifidus* en petit nombre; tous ces microbes sont espacés. Le tableau microscopique de déjections des enfants nourris au biberon ne se distingue pas par cette constance que l'on observe chez des nourrissons nourris au sein, et peut varier d'un enfant à l'autre.

Le Gérant : G. MASSON.



